

L. W 3119-01

CYCLIC AMINE DERIVATIVE

Patent number: JP1079151
Publication date: 1989-03-24
Inventor: SUGIMOTO HACHIRO; TSUCHIYA YUTAKA; HIGURE KUNIZO; KARIBE NORIO; IIMURA YOICHI; SASAKI ATSUSHI; YAMANISHI YOSHIHARU; OGURA HIROO; ARAKI SHIN; OZASA TAKASHI; KUBOTA ATSUSHIKO; OZASA MICHIKO; YAMATSU KIYOMI
Applicant: EISAI CO LTD
Classification:
- international: A61K31/40; A61K31/445; A61K31/495; A61K31/50; A61K31/505; A61K31/55; C07D207/09; C07D211/18; C07D211/32; C07D211/94; C07D295/10; C07D401/06; C07D401/12; C07D405/06; C07D405/12; A61K31/40; A61K31/445; A61K31/495; A61K31/50; A61K31/505; A61K31/55; C07D207/00; C07D211/00; C07D295/00; C07D401/00; C07D405/00; (IPC1-7): A61K31/40; A61K31/445; A61K31/495; A61K31/50; A61K31/505; A61K31/55; C07D207/09; C07D211/18; C07D211/32; C07D211/94; C07D295/10; C07D401/06; C07D401/12; C07D405/06; C07D405/12
- european:
Application number: JP19880153852 19880622
Priority number(s): JP19880153852 19880622; JP19870155058 19870622

Report a data error here

Abstract of JP1079151

NEW MATERIAL: The compound of formula I [J is phenylpyridyl, pyrazyl, indanyl, indanonyl, univalent group derived from cyclic amide or alkyl; B is group of formula II-IV (n is 0-10; R<2> is H or methyl; R<3> is H, alkyl, acylphenyl, etc.; R<4> is H, alkyl or phenyl), etc.; T is N or C; Q is T or N O; K is H, phenyl, arylalkyl, alkyl, pyridylmethyl, etc.; q is 1-3] and its salt. EXAMPLE: 1-Benzyl-4-((5,6-dimethoxy-1-indanon)-2-yl) methylpiperidine. USE: It has strong and highly selective anti-acetylcholine esterase activity and is useful as a preventive and remedy for senile dementia. PREPARATION: A compound of formula I wherein B is group of formula IV can be produced e.g., by reacting an acid halide of formula V (Hal is halogen) with a cyclic amine derivative of formula VI in the presence of a salt-removing agent.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

で示される基、式 $\text{O}=\text{C}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-$ で示される基、

式 $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_n-$ で示される基、式 $\text{CH}_3-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-$ で示される基、式 $(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-$ で示される基、

式 $(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-$ で示される基、式 $(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-$ で示される基、

式 $\text{CH}_3-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_n-$ で示される基 (以上の式中、 n は 0 または 1~10 の整数を意味する。R¹ は式 $-(\text{CH}_2)_n-$ で示されるアルキレン基が置換基を

持たないか、又は 1 つ又は 1 つ以上のメチル基を有しているような形で水素原子又はメチル基を意味する。)、式 $=(\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2)_n-$ (式中、 n は 1~3 の整数を意味する) で示される基、式 $-(\text{CH}=\text{CH}_2)_n-$ (式中、 n は 0 または 1~9 の整数を意味する) で示される基、式 $=(\text{CH}=\text{CH})_n-$ (式中、 n は 0 または 1~5 の整数を意味する) で示される

基。

q は 1~3 の整数を意味する。

式中、 --- は単結合若しくは二重結合を意味する。]

で表される環状アミン誘導体及びその薬理学的に許容できる塩。

2. J が置換若しくは無置換の①フェニル基、②ピリジル基、③ピラゾル基、④キノリル基、⑤シクロヘキシル基、⑥キノキサリル基又は⑦フリル基から選択された一つの基である請求項 1 記載の環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容できる塩。

3. J が環状アミド化合物から誘導される一つの基である請求項 1 記載の環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容できる塩。

4. 一般式



(式中、

る基、式 $\text{O}=\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ で示される基、式

式 $\text{O}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$ で示される基、式 $\text{CH}_3-\text{CH}(\text{OH})-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-$ で示される基、式 $\text{CH}_3-\text{CH}(\text{OH})-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-$ で示される基、

で示される基、式 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-$ で示される基、式 $-\text{NH}-$ で示される基、式 $-\text{O}-$ で示される基、式 $-\text{S}-$ で示される基、ジアルキルアミノアルキルカルボニル基又は低級アルコキシカルボニル基を意味する。

T は窒素原子又は酸素原子を意味する。

B は窒素原子、酸素原子又は式 $\text{---}\text{N}=\text{O}$ で示される基を意味する。

K は水素原子、置換若しくは無置換のフェニル基、フェニル基が置換されてもよいアリールアルキル基、フェニル基が置換されてもよいシンナミル基、低級アルキル基、ピリジルメチル基、シクロアルキルアルキル基、アダマンタンメチル基、フリルメチル基、シクロアルキル基、低級アルコキシカルボニル基又はアシル基を意味する。

J¹ はフェニル基が置換されていてもよい次の群から選択された一つ又は二個の基：①インダニル、②インダノニル、③インデニル、④インデノニル、⑤インダンジオニル、⑥テトラロニル、⑦ベンズスベロニル、⑧インダノリル、⑨

式 $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CO}-\text{CH}_2-$ で示される基、

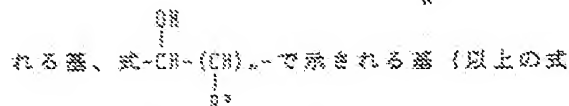
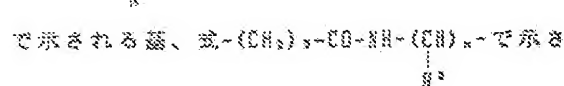
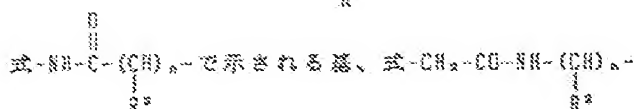
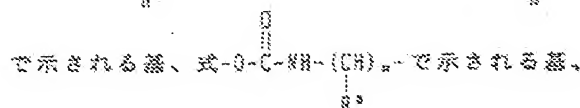
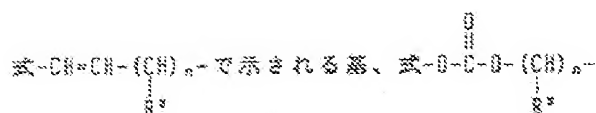
B は式 $-(\text{CH}_2)_n-$ で示される基、式 $\text{O}=\text{C}-\text{CH}_2-$ で示される基、式 $\text{O}=\text{C}-\text{CH}_2-$ で示される基、

で示される基、式 $-\text{N}-(\text{CH}_2)_n-$ (式中、R² は水素

原子、低級アルキル基、アシル基、低級アルキルスルホニル基、置換されてもよいフェニル基又はベンジル基を意味する) で示される基、式

式 $\text{O}=\text{C}-\text{N}-(\text{CH}_2)_n-$ (式中、R² は水素原子、低級アルキル基又はフェニル基を意味する) で示される基、

式 $\text{O}=\text{C}-\text{N}-(\text{CH}_2)_n-$ (式中、R² は水素原子、低級アルキル基又はフェニル基を意味する) で示される基、



中、 n は0又は1～10の整数を意味する。 R^2 は式 $-(\text{CH}_2)_n-$ で示されるアルキレン基が置換基を

持たないか、又は1つ又は1つ以上のメチル基を有しているような形で水素原子又はメチル基を意味する。)、式 $-(\text{CH}=\text{CH})_b-$ （式中、 b は1～3の整数を意味する）で示される基、式 $-(\text{CH}-(\text{CH}_2)_c)-$ （式中、 c は0又は1～9の整数を

メチル基、フリルメチル基、シクロアルキル基、低級アルコキシカルボニル基又はアシル基を意味する。

q は1～3の整数を意味する。

式中、 \equiv は単結合若しくは二重結合を意味する。)

で表される環状アミン誘導体及びその変質学的に許容できる塩。

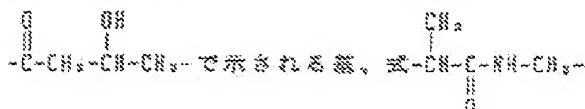
5 R^1 が式 $-(\text{CH}_2)_n-$ （式中、 n は0又は1～10の

整数を意味する。 R^2 は式 $-(\text{CH}_2)_n-$ で示されるア

ルキレン基が置換基を持たないか、又は1つ又は1つ以上のメチル基を有しているような形で水素原子又はメチル基を意味する。)、式 $-(\text{CH}=\text{CH})_b-$ （式中、 b は1～3の整数を意味する）で示される基、式 $-(\text{CH}-(\text{CH}_2)_c)-$ （式中、 c は0又は1～9の整数を意味する）で示される基又は式 $-(\text{CH}=\text{CH})_d-$ （式中、 d は0又は1～5の整数を意味する）で示される基で

意味する）で示される基、式 $-(\text{CH}=\text{CH})_d-$ （式中、 d は0又は1～5の整数を意味する）で示され

る基、式 $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ で示される基、式



式 $-\text{CH}=\text{CH}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-$ で示される基、式 $-\text{NH}-$ で示される基、式 $-\text{O}-$ で示される基、式 $-\text{S}-$ で示される基、ジアルキルアミノアルキルカルボニル基又は低級アルコキシカルボニル基を意味する。

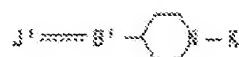
T は置換原子又は旋光原子を意味する。

Q は置換原子、旋光原子又は式 $>\text{N}-\text{O}$ で示される基を意味する。

K は水素原子、置換若しくは無置換のフェニル基、フェニル基が置換されてもよいアリールアルキル基、フェニル基が置換されてもよいシナミル基、低級アルキル基、ピリジルメチル基、シクロアルキルアルキル基、アダマンタン

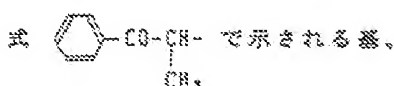
ある請求項4記載の環状アミン誘導体又はその変質学的に許容できる塩。

6 一般式



（式中、

J^1 はフェニル基が置換されていてもよい次の群から選択された一価又は二価の基：①インデニル、②インダノニル、③インデニル、④インデノニル、⑤インダノジオニル、⑥テトラロニル、⑦ペンズスベロニル、⑧インダノリル、⑨



R^1 は式 $-(\text{CH}_2)_n-$ （式中、 n は0又は1～10の

整数を意味する。 R^2 は式 $-(\text{CH}_2)_n-$ で示されるア

ルキレン基が置換基を持たないか、又は1つ又は1つ以上のメチル基を有しているような形で

水素原子又はメチル基を意味する。)で示される基、式 $=(CH-CH=CH)_n$ -(式中、 n は1~3の整数を意味する)で示される基、式 $=(CH-(CH_2)_n)$ -(式中、 n は0又は1~9の整数を意味する)で示される基又は式 $=(CH-CH)_n$ -(式中、 n は0又は1~3の整数を意味する)で示される基、

R は水素原子、置換若しくは無置換のフェニル基、フェニル基が置換されてもよいアリールアルキル基、フェニル基が置換されてもよいシンナミル基、低級アルキル基、ビリジルメチル基、シクロアルキルアルキル基、アダマンタンメチル基、フリルメチル基、シクロアルキル基、低級アルコキシカルボニル基又はアシル基を意味する。]

で表される環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容できる塩。

7. R が置換若しくは無置換のアリールアルキル基又はフェニル基である請求項6記載の環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容できる塩。
8. R がインデンニルから誘導される一価又は二

価の基、インデンニル又はインデンジオニルから誘導された一つの基である請求項6又は7記載の環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容できる塩。

9. 化合物が1-ベンジル-4-((5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル)メチルピペリジンである請求項1記載の環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容できる塩。
10. 化合物が1-ベンジル-4-((5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル)イリデニル)メチルピペリジンである請求項1記載の環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容できる塩。
11. 化合物が1-ベンジル-4-((5-メトキシ-1-インダノン)-2-イル)メチルピペリジンである請求項1記載の環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容できる塩。
12. 化合物が1-ベンジル-4-((5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル)メチルピペリジンである請求項1記載の環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容できる塩。

13. 化合物が1-ベンジル-4-((5,6-メチレンジオキシ-1-インダノン)-2-イル)メチルピペリジンである請求項1記載の環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容できる塩。

14. 化合物が1-(m -ニトロベンジル)-4-((5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル)メチルピペリジンである請求項1記載の環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容できる塩。

15. 化合物が1-シクロヘキシルメチル-4-((5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル)メチルピペリジンである請求項1記載の環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容できる塩。

16. 化合物が1-(m -フルオロベンジル)-4-((5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル)メチルピペリジンである請求項1記載の環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容できる塩。

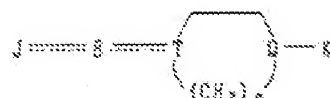
17. 化合物が1-ベンジル-4-((5,6-ジメト

キシ-1-インダノン)-2-イル)プロピルピペリジンである請求項1記載の環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容できる塩。

18. 化合物が1-ベンジル-4-((5-イソプロポキシ-6-メトキシ-1-インダノン)-2-イル)メチルピペリジンである請求項1記載の環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容できる塩。

19. 化合物が1-ベンジル-4-((5,6-ジメトキシ-1-オキソインダノン)-2-イル)プロベニルピペリジンである請求項1記載の環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容できる塩。

20. 次の一般式

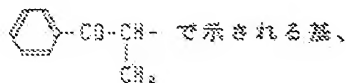


〔式中、

J は①置換若しくは無置換の次に示す基：①フェニル基、②ビリジル基、③ピラジル基、④キノリル基、⑤シクロヘキシル基、⑥キノキサ

リル基又は⑦フリル基、

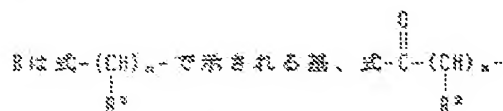
(4) フェニル基が置換されていてもよい次の群から選択された一価又は二価の基；①インダニル、②インダノニル、③インデニル、④インデノニル、⑤インダンジオニル、⑥テトラロニル、⑦ベンズスベロニル、⑧インダノリル、⑨式



(10) 環状アミド化合物から誘導される一価の基、

(11) 低級アルキル基、又は

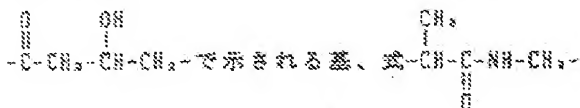
(12) 式 $\text{R}^1-\text{CH}=\text{CH}-$ (式中、 R^1 は水素原子又は低級アルコキシカルボニル基を意味する) で示される基を意味する。



で示される基、式 $-\text{N}(\text{R}^2)-(\text{CH}_2)_n-$ (式中、 R^2 は水素原子、低級アルキル基、アシル基、低級アルキ

持たないか、又は1つ又は1つ以上のメチル基を有しているような形で水素原子又はメチル基を意味する。)、式 $-(\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2)_n-$ (式中、 n は1～3の整数を意味する) で示される基、式 $-\text{CH}-(\text{CH}_2)_n-$ (式中、 n は0又は1～9の整数を意味する) で示される基、式 $-(\text{CH}-\text{CH}_2)_n-$ (式中、 n は0又は1～5の整数を意味する) で示され

る基、式 $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ で示される基、式

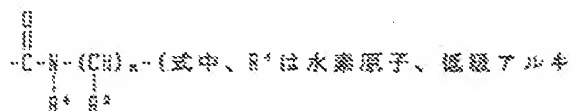


で示される基、式 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-$ で示される基、式 $-\text{NH}-$ で示される基、式 $-\text{O}-$ で示される基、式 $-\text{S}-$ で示される基、ジアルキルアミノアルキルカルボニル基又は低級アルコキシカルボニル基を意味する。

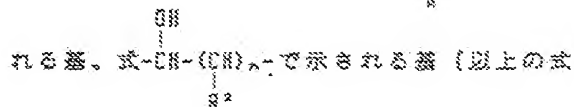
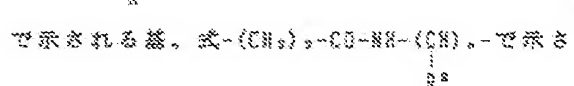
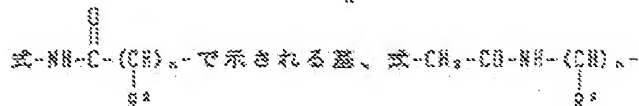
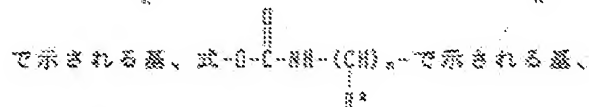
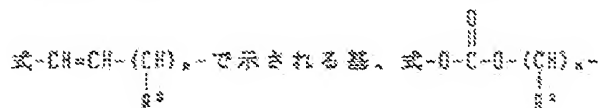
↑は酸素原子又は硫黄原子を意味する。

○は酸素原子、硫黄原子又は式 $\text{N} \rightarrow \text{O}$ で示される基を意味する。

ルスルホニル基、置換されてもよいフェニル基又はベンジル基を意味する) で示される基、式



ル基又はフェニル基を意味する) で示される基、



中、 n は0又は1～10の整数を意味する。 R^2 は式 $-(\text{CH}_2)_n-$ で示されるアルキレン基が置換基を

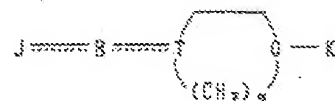
R は水素原子、置換若しくは無置換のフェニル基、フェニル基が置換されてもよいアリールアルキル基、フェニル基が置換されてもよいシンナミル基、低級アルキル基、トリジルメチル基、シクロアルキルアルキル基、アダマンタンメチル基、フリルメチル基、シクロアルキル基、低級アルコキシカルボニル基又はアシル基を意味する。

n は1～3の整数を意味する。

式中、 ----- は単結合若しくは二重結合を意味する。]

で表される環状アミン誘導体及びその薬理学的に許容できる塩を有効成分とするアセチルコリンエステラーゼ阻害剤。

21. 次の一般式

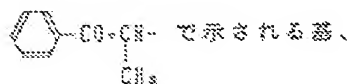


(式中、

Jは(a)置換若しくは無置換の次に示す基；①

フェニル基、②ピリジル基、③ピラゾル基、④キノリル基、⑤シクロヘキシル基、⑥キノキサリル基又は⑦フリル基。

(d) フェニル基が置換されていてもよい次の群から選択された一価又は二価の基：①インゲニル、②インダノニル、③インデニル、④インデノニル、⑤インダノジオニル、⑥テトラロニル、⑦ベンズスベロニル、⑧インダノリル、⑨式

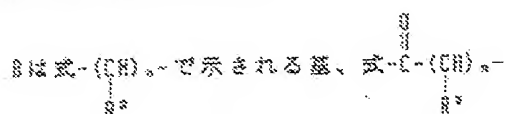


(d) 環状アミド化合物から誘導される一価の基、

(d) 低級アルキル基、又は

(d) 式 $\text{R}^1-\text{CH}=\text{CH}-$ (式中、 R^1 は水素原子又は低級アルコキシカルボニル基を意味する)

で示される基を意味する。

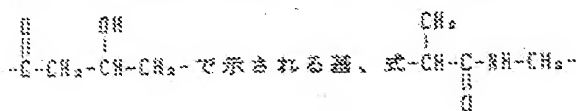


で示される基、式 $-\text{N}(\text{R}^2)-(\text{CH}_2)_n-$ (式中、 R^2 は水素

式 $-(\text{CH}_2)_n-$ で示されるアルキレン基が置換基を

持たないか、又は1つ又は1つ以上のメチル基を有しているような形で水素原子又はメチル基を意味する。)、式 $-(\text{CH}=\text{CH})_n-$ (式中、 n は1~3の整数を意味する) で示される基、式 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ (式中、 n は0又は1~9の整数を意味する) で示される基、式 $-(\text{CH}=\text{CH})_n-$ (式中、 n は0又は1~5の整数を意味する) で示され

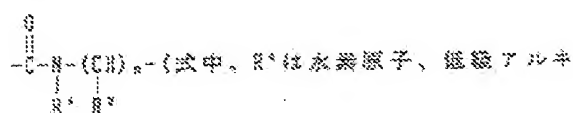
る基、式 $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ で示される基、式



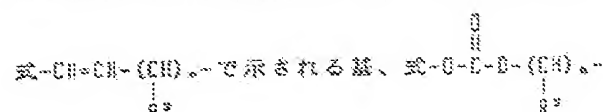
で示される基、式 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-$ で示される基、式 $-\text{NH}-$ で示される基、式 $-\text{O}-$ で示される基、式 $-\text{S}-$ で示される基、ジアルキルアミノアルキルカルボニル基又は低級アルコキシカルボニル基を意味する。

R^1 は窒素原子又は酸素原子を意味する。

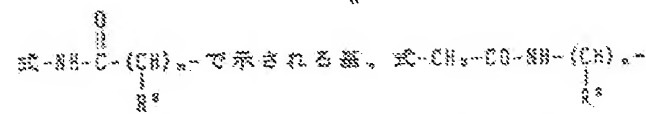
原子、低級アルキル基、アシル基、低級アルキルスルホニル基、置換されてもよいフェニル基又はベンジル基を意味する) で示される基、式



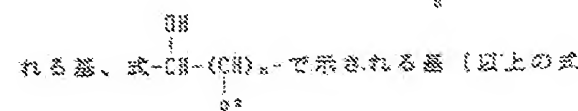
ル基又はフェニル基を意味する) で示される基、



で示される基、式 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-$ で示される基、



で示される基、式 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-$ で示さ



中、 n は0又は1~10の整数を意味する。 R^2 は

R^1 は窒素原子、酸素原子又は式 $-\text{N}(\text{R}^1)-\text{O}-$ で示される基を意味する。

R^1 は水素原子、置換若しくは無置換のフェニル基、フェニル基が置換されてもよいアリールアルキル基、フェニル基が置換されてもよいシナミル基、低級アルキル基、ピリジルメチル基、シクロアルキルアルキル基、アダマンタンメチル基、フリルメチル基、シクロアルキル基、低級アルコキシカルボニル基又はアシル基を意味する。

n は1~3の整数を意味する。

式中、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ は単結合若しくは二重結合を意味する。]

で表される環状アミン誘導体及びその薬理学的に許容できる塩を有効成分とする各種老人性痴呆症治療・予防剤。

22 各種老人性痴呆症がアルツハイマー型老年痴呆である請求項21記載の治療・予防剤。

3. 発明の詳細な説明

[産業上の利用分野]

解題の順序は、問題文の条件から読み取れるものから、
 必要な情報を得るために、図や表を作成する。

○ 建築工事の概略図

老年人口は急激に増大する中で、アルツハイマー病は老年層全体の老年病の総数に急増を遂げつつある。この急増の背景には、

しかしながら、現在のところ、本年産米を減
産で消費する既知は種々な材料であるが、これ
らの減産に相対的に食料とされる飼料は今のと
ころ確保しない。

これらの薬物の治療法の開発は種々の方向から研究されているが、有力な方向としてアルツハイマー型老年痴呆は、脳のコリン作能性機能低下を伴うことから、アセチルコリン前駆物質、アセチルコリンヒスチナーゼ阻害剤の方向から開発することの進展が、実証を待たれている。代替的なものとして、抗コリンエステラーゼ阻害剤として、フィノスチグミン、ネトラビドロアミン、アタリジンなどがあるが、これらの薬物は効果は十分でない、好ましくない副作用

此種々の結果の爲め、予断に肯定される。

代替品なものとしては、アルツハイマー型老
年痴呆に代替される多機能果があるが、そのほ
かハンチントン舞蹈症、ピクア症、癲癇、高血
圧症などが含まれておる。

據つて、本條の趣意は、國籍としてとりわ
 け母族國籍の取得の法源、手段に於ける強
 國のナラン國籍取得を認容すること、この條は國
 籍のナラン國籍取得の法源を認容すること、及
 びこれを放棄処分とする國籍を認容することと
 なる。

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113 114 115 116 117 118 119 120 121 122 123 124 125 126 127 128 129 130 131 132 133 134 135 136 137 138 139 140 141 142 143 144 145 146 147 148 149 150 151 152 153 154 155 156 157 158 159 160 161 162 163 164 165 166 167 168 169 170 171 172 173 174 175 176 177 178 179 180 181 182 183 184 185 186 187 188 189 190 191 192 193 194 195 196 197 198 199 200 201 202 203 204 205 206 207 208 209 210 211 212 213 214 215 216 217 218 219 220 221 222 223 224 225 226 227 228 229 230 231 232 233 234 235 236 237 238 239 240 241 242 243 244 245 246 247 248 249 250 251 252 253 254 255 256 257 258 259 260 261 262 263 264 265 266 267 268 269 270 271 272 273 274 275 276 277 278 279 280 281 282 283 284 285 286 287 288 289 290 291 292 293 294 295 296 297 298 299 300 301 302 303 304 305 306 307 308 309 310 311 312 313 314 315 316 317 318 319 320 321 322 323 324 325 326 327 328 329 330 331 332 333 334 335 336 337 338 339 340 341 342 343 344 345 346 347 348 349 350 351 352 353 354 355 356 357 358 359 360 361 362 363 364 365 366 367 368 369 370 371 372 373 374 375 376 377 378 379 380 381 382 383 384 385 386 387 388 389 390 391 392 393 394 395 396 397 398 399 400 401 402 403 404 405 406 407 408 409 410 411 412 413 414 415 416 417 418 419 420 421 422 423 424 425 426 427 428 429 430 431 432 433 434 435 436 437 438 439 440 441 442 443 444 445 446 447 448 449 450 451 452 453 454 455 456 457 458 459 460 461 462 463 464 465 466 467 468 469 470 471 472 473 474 475 476 477 478 479 480 481 482 483 484 485 486 487 488 489 490 491 492 493 494 495 496 497 498 499 500 501 502 503 504 505 506 507 508 509 510 511 512 513 514 515 516 517 518 519 520 521 522 523 524 525 526 527 528 529 530 531 532 533 534 535 536 537 538 539 540 541 542 543 544 545 546 547 548 549 550 551 552 553 554 555 556 557 558 559 560 561 562 563 564 565 566 567 568 569 570 571 572 573 574 575 576 577 578 579 580 581 582 583 584 585 586 587 588 589 590 591 592 593 594 595 596 597 598 599 600 601 602 603 604 605 606 607 608 609 610 611 612 613 614 615 616 617 618 619 620 621 622 623 624 625 626 627 628 629 630 631 632 633 634 635 636 637 638 639 640 641 642 643 644 645 646 647 648 649 650 651 652 653 654 655 656 657 658 659 660 661 662 663 664 665 666 667 668 669 670 671 672 673 674 675 676 677 678 679 680 681 682 683 684 685 686 687 688 689 690 691 692 693 694 695 696 697 698 699 700 701 702 703 704 705 706 707 708 709 710 711 712 713 714 715 716 717 718 719 720 721 722 723 724 725 726 727 728 729 730 731 732 733 734 735 736 737 738 739 740 741 742 743 744 745 746 747 748 749 750 751 752 753 754 755 756 757 758 759 760 761 762 763 764 765 766 767 768 769 770 771 772 773 774 775 776 777 778 779 780 781 782 783 784 785 786 787 788 789 790 791 792 793 794 795 796 797 798 799 800 801 802 803 804 805 806 807 808 809 810 811 812 813 814 815 816 817 818 819 820 821 822 823 824 825 826 827 828 829 830 831 832 833 834 835 836 837 838 839 840 841 842 843 844 845 846 847 848 849 850 851 852 853 854 855 856 857 858 859 860 861 862 863 864 865 866 867 868 869 870 871 872 873 874 875 876 877 878 879 880 881 882 883 884 885 886 887 888 889 890 891 892 893 894 895 896 897 898 899 900 901 902 903 904 905 906 907 908 909 910 911 912 913 914 915 916 917 918 919 920 921 922 923 924 925 926 927 928 929 930 931 932 933 934 935 936 937 938 939 940 941 942 943 944 945 946 947 948 949 950 951 952 953 954 955 956 957 958 959 960 961 962 963 964 965 966 967 968 969 970 971 972 973 974 975 976 977 978 979 980 981 982 983 984 985 986 987 988 989 990 991 992 993 994 995 996 997 998 999 1000 1001 1002 1003 1004 1005 1006 1007 1008 1009 1010 1011 1012 1013 1014 1015 1016 1017 1018 1019 1020 1021 1022 1023 1024 1025 1026 1027 1028 1029 1030 1031 1032 1033 1034 1035 1036 1037 1038 1039 1040 1

本選考の目的は、次の一級氏(1)で
規定する種々の試験及びその実施事項に
準拠するものである。



... 333

1. 在國際關係中，中國應扮演什麼角色？

用があるなどの欠点を指摘しており、決定的な結論はないのが現状である。

そこで本報強者の、作用時間を長く、
安全性が高い薬物を強推すべく、提案にわた
り、種々の化合物について臨床試験を繰り返した。

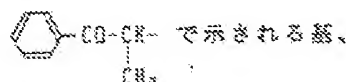
その結果、案外と一週間に一回のペースで、
この本を5回読んだ。毎回の読書の間に、
その内容を整理し、自分の言葉でまとめた。

具体的には下記の薬造法(1)で表される本発明化合物は、強力な有機銅の強い塩アセチルコリンエステラーゼ阻害を有し、脳内のアセチルコリンを遊離すること、記憶障害をアルツハイマー病で発症すること、及び発症この分野で汎用されているフェニルピラジミンと比較し、作用持続時間を長く、安全性が高いという大きな特徴を有しており、本発明の価値は極めて高い。

本誌開刊の時は、イギリスのロンドンにあり、
 本誌の発行は、イギリスのロンドンにあり、
 イギリスのロンドンにあり、イギリスのロンドンにあり、
 イギリスのロンドンにあり、イギリスのロンドンにあり、

フェニル基、②ピリジル基、③ピラジル基、④キノリル基、⑤シクロヘキシル基、⑥キノキサリル基又は⑦フリル基、

①フェニト基が置換されていてもよい次の群から選択された一価又は二価の基：①インダニル、②インダノニル、③インデニル、④インデノニル、⑤インダンジオニル、⑥テトラロニル、⑦ペンズスプロニル、⑧インダノリル、⑨式

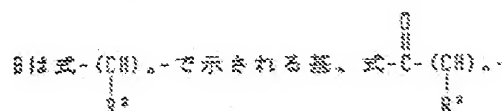


總の第一、大々々々々々々々々々

2000年12月25日

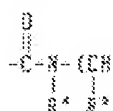
這塊「三民主義」石碑，是這次聯誼會又捐贈給
縣政府，以作爲紀念（附錄：謝安邦先生遺囑）。

张永成

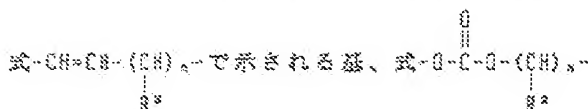


は、その結果として、

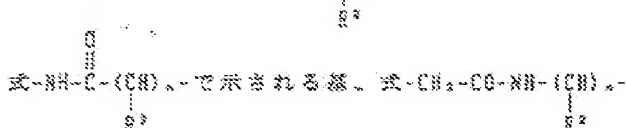
原子、低級アルキル基、アシル基、低級アルキルスルホニル基、置換されてもよいフェニル基又はベンジル基を意味する)で示される基、式



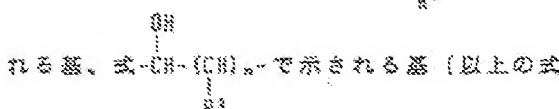
で示される基、又はフェニル基を意味する)で示される基、



で示される基、式 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{O}-\text{C}-\text{O}-(\text{CH}_2)_n- \\ | \\ \text{R}^1 \end{array}$ で示される基、



で示される基、式 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n- \\ | \\ \text{R}^1 \end{array}$ で示される基、式 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_m- \\ | \\ \text{R}^1 \end{array}$ で示される基、



Yは酸素原子又は硫黄原子を意味する。

Zは酸素原子、硫黄原子又は式 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{N} \end{array}$ で示される基を意味する。

Xは水素原子、置換若しくは無置換のフェニル基、フェニル基が置換されてもよいアリールアルキル基、フェニル基が置換されてもよいシナミル基、低級アルキル基、ビリジルメチル基、シクロアルキルアルキル基、アダマンタンメチル基、フリルメチル基、シクロアルキル基、低級アルコキシカルボニル基又はアシル基を意味する。

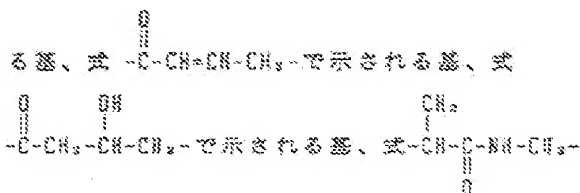
nは1~3の整数を意味する。

式中、 --- は単結合若しくは二重結合を意味する。)。

本発明化合物(1)における上記の定義において、J, K, R¹, R²にみられる低級アルキル基とは、炭素数1~10の直鎖若しくは分枝状のアルキル基、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基

中、nは0又は1~10の整数を意味する。R²は式 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -(\text{CH}_2)_n- \end{array}$ で示されるアルキレン基が置換基を

持たないか、又は1つ又は1つ以上のメチル基を有しているような形で水素原子又はメチル基を意味する。)、式 $\text{---}(\text{CH}=\text{CH})_n\text{---}$ (式中、nは1~3の整数を意味する)で示される基、式 $\text{---}(\text{CH}-(\text{CH}_2)_n\text{---})_m\text{---}$ (式中、mは0又は1~5の整数を意味する)で示される基、式 $\text{---}(\text{CH}-(\text{CH}_2)_n\text{---})_m\text{---}$ (式中、dは0又は1~5の整数を意味する)で示される基、



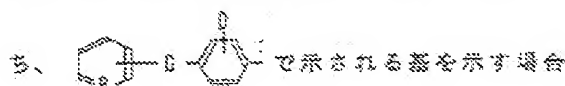
で示される基、式 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CH}-\text{CH}-\text{C}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n- \\ | \quad | \\ \text{OH} \quad \text{OH} \end{array}$ で示される基、式 $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CH}-\text{C}-\text{NH}-\text{CH}_2- \\ | \\ \text{O} \end{array}$ で示される基、式 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CH}-\text{CH}-\text{C}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n- \\ | \quad | \\ \text{OH} \quad \text{OH} \end{array}$ で示される基、式 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{NH}-\text{C}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n- \\ | \\ \text{R}^1 \end{array}$ で示される基、式 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{O}-\text{C}-\text{O}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n- \\ | \\ \text{R}^1 \end{array}$ で示される基、式 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n- \\ | \\ \text{R}^1 \end{array}$ で示される基、式 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_m- \\ | \\ \text{R}^1 \end{array}$ で示される基、








(アミル基)、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、3,3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1,2,2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基などを意味する。これらのうち好ましい基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基などを挙げることができ、最も好ましいものはメチル基である。

Jにおける「置換若しくは無置換の次に示す基」：①フェニル基、②ビリジル基、③ピラゾル基、④キノリル基、⑤シクロヘキシル基、⑥キ

ノキナリル基又は⑦フリル基」という定義において、置換基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基などの炭素数1～6の低級アルキル基；メトキシ基、エトキシ基など上記の低級アルキル基に対応する低級アルコキシ基；ニトロ基；塩素、臭素、フッ素などのハロゲン；カルボキシ基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、n-ブトキシカルボニル基、n-ペンチロキシカルボニル基など、上記の低級アルコキシ基に対応する低級アルコキシカルボニル基；アミノ基；モノ低級アルキルアミノ基；ジ低級アルキルアミノ基；カルバモイル基；アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基、イソブチリルアミノ基、パレリルアミノ基、ピバロイルアミノ基など、炭素数1～6の脂肪族飽和モノカルボン酸から誘導されるアシルアミノ基；シクロヘキシルオキシカルボニル基などのシクロアルキルオ

キシカルボニル基；メチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基などの低級アルキルアミノカルボニル基；メチルカルボニルオキシ基、エチルカルボニルオキシ基、n-プロピルカルボニルオキシ基など前記に定義した低級アルキル基に対応する低級アルキルカルボニルオキシ基；トリフルオロメチル基などに代表されるハロゲン化低級アルキル基；水酸基；ホルミル基；エトキシメチル基、メトキシメチル基、メトキシエチル基などの低級アルコキシ低級アルキル基などを挙げることができる。上記の置換基の説明において、「低級アルキル基」、「低級アルコキシ基」とは、前記の定義から派生する基をすべて含むものとする。置換基は同一又は異なる1～3個で置換されていてもよい。更にフェニル基の場合は、次の如き場合も置換されたフェニル基に含まれるものとする。即ち、



(式中、R は式--で示される基、式-O-C--で示される基、式--で示される基、式-CH₂--で示される基、式-CH₂-SO₂--で示される基、式-CH--で示される基又は式-CH₂-SO₂--で示される基を意味する。R は炭素原子又は窒素原子を意味する。

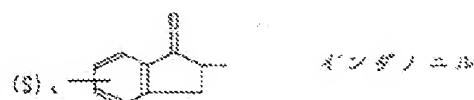
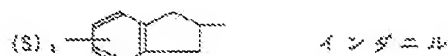
これらのうち、フェニル基に好ましい置換基としては、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、ハロゲン化低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、カルミル基、水酸基、低級アルコキシ低級アルキル基、ハロゲン、ベンゾイル基、ベンジルスルホニル基などを挙げることもでき、置換基は同一又は相異なる2つ以上でもよい。

ビリジル基に好ましい基としては、低級アルキル基、アミノ基、ハロゲン原子などを挙げることもできる。

ビラジル基に好ましい基としては、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、アシルアミノ基、カルバモイル基、シクロアルキルオキシカルボニル基などを挙げることもできる。

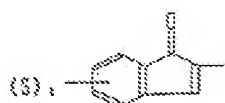
また、Jとしてのピリジル基は、2-ピリジル基、3-ピリジル基又は4-ピリジル基が望ましく、ビラジル基は2-ビラジル基が望ましく、キノリル基は2-キノリル基又は3-キノリル基が望ましく、キノキサリル基は2-キノキサリル基又は3-キノキサリル基が望ましく、フリル基は2-フリル基が望ましい。

Jの定義において、⑥グループに記載されている①～④について、その代表例を示せば以下のとおりである。

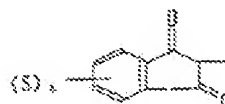




インデニル



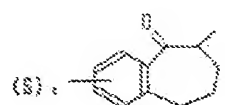
インデノニル



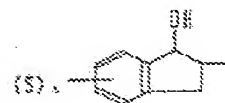
インダンジオニル



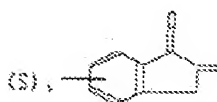
テトラロニル



ベンズスベロニル



インダノリル



インダノリデニル

上記一連の式において、 i は 0 又は 1~4 の整数を意味し、 j は同一又は相異なる前記した J (a) の定義における置換基のうち 1 つ又は水素原子を意味するが、好ましくは水素原子（無置換）、低級アルキル基又は低級アルコキシ基をあげることができる。更に、フェニル環の隣りあう炭素間でメチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基などのアルキレンジオキシ基で置換されていてもよい。

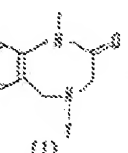
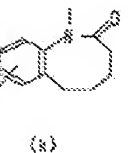
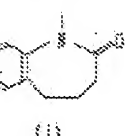
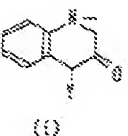
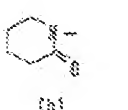
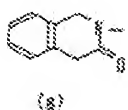
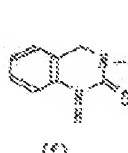
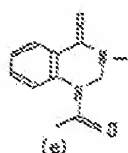
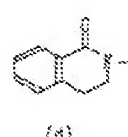
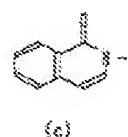
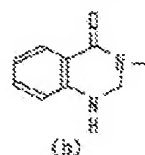
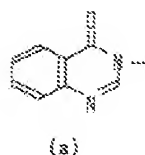
これらのうち最も好ましい場合は、無置換若しくはメトキシ基が 1~2 個置換されている場合である。

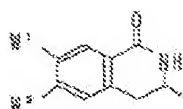
なお、上記のインダノリデニルは J (a) の定義におけるフェニル基が置換されていてもよい二

価の基の例である。すなわち J (a) の④のインダノニルから誘導される代表的な二価の基である。

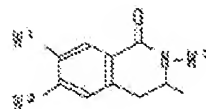
J の定義において、環状アミド化合物から誘導される一価の基とは、例えばキナゾロン、テトラヒドロイソキノリン-1-オン、テトラヒドロベンゾジアゼピン-1-オン、ヘキサヒドロベンゾアゾシン-1-オンなどを挙げることができるが、前述式中に環状アミドが存在すればよく、これらに限定されない。単環もしくは縮合ヘテロ環から誘導される環状アミドがありうるが、縮合ヘテロ環としては、フェニル環との縮合ヘテロ環が好ましい。この場合、フェニル環は炭素数 1~6 の低級アルキル基、好ましくはメチル基、炭素数 1~6 の低級アルコキシ基、好ましくはメトキシ基あるいはハロゲン原子によって置換されていてもよい。

好ましい例を挙げれば次の通りである。





(m)



(n)

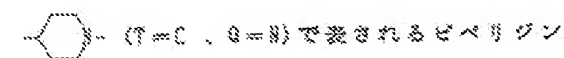
上記の式中で、式(1)、(1)におけるYは水素原子又は低級アルキル基を意味し、式(k)におけるYは水素原子又は低級アルコキシ基、式(m)、(n)におけるW¹、W²は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、W³は水素原子又は低級アルキル基を意味する。

なお、式(1)、(1)において、右側の環は7員環であり、式(k)において右側の環は8員環である。

Jの上記の定義のうち最も好ましいものは、フェニル環が置換されてもよいインダノンから誘導される一価の基、環状アミド化合物から誘導される一価の基である。

Kの定義において、式 $-(CH_2)_n-$ で示される基は、nが水素原子である場合は式 $-(CH_2)_n-$ で表

げることができるが、特に好ましい基は式



の場合である。

Kの定義における「置換又は無置換のフェニル基」、「置換もしくは無置換のアリールアルキル基」において、置換基は前記のJの定義において(4)の①～③において定義されたものと同じのものである。

アリールアルキル基とは、フェニル環が上記の置換基で置換されるか、無置換のベンジル基、フェネチル基などを意味する。

ビリジルメチル基とは具体的には、2-ビリジルメチル基、3-ビリジルメチル基、4-ビリジルメチル基などを挙げることもできる。

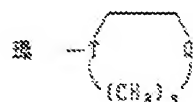
Kについては、フェニル基が置換されてもよいアリールアルキル基、置換若しくは無置換のフェニル基、フェニル基が置換されてもよいシナミル基が最も好ましい。

好ましいアリールアルキル基は、具体的には

され、更にアルキレン鎖のいずれかの炭素原子に1つ又はそれ以上のメチル基が結合していてもよいことを意味する。この場合、好ましくはnは1～3である。

また、Rの一連の基において、基内にアミド基を有する場合も好ましい基の一つである。

更に好ましい基としては、式 $-(CH=CH=CH)_n-$ (式中、nは1～3の整数を意味する) で示される基、式 $CH-(CH_2)_n-$ (式中、nは0又は1～9の整数を意味する) で示される基、式 $-(CH=CH)_n-$ (式中、nは0又は1～5の整数を意味する) で示される基、式 $-NH-$ で示される基、式 $-O-$ で示される基又は式 $-S-$ で示される基をあげることができる。



環 $-(CH_2)_n-$ については、5～7員環

をとりうる。具体的には などをあ

例えばベンジル基、フェネチル基などをいい、これらはフェニル基が炭素数1～6の低級アルコキシ基、炭素数1～6の低級アルキル基、水酸基などで置換されていてもよい。

—は単結合もしくは二重結合を意味する。二重結合である場合の例をあげれば、上記で述べたフェニル環が置換されてもよいインダノンから誘導される二価の基の場合、すなわちインダノリデニル基である場合をあげることができる。

本発明において、薬理学的に許容できる塩とは、例えば塩酸塩、硫酸塩、炭化水素酸塩、硝酸塩などの無機酸塩、酢酸塩、乳酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩などの有機酸塩を挙げることもできる。

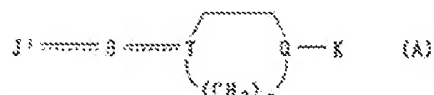
また置換基の選択によっては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ

土類金属塩、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン塩などの有機アミン塩、アンモニウム塩などを形成する場合もある。

なお、本発明化合物は、置換基の種類によっては不斉炭素を有し、光学異性体が存在するが、これらは本発明の範囲に属することはいふまでもない。

具体的な例を一つ述べれば、Jがインダノル骨格を有する場合、不斉炭素を有するので幾何異性体、光学異性体、ジアステレオマーなどが存在するが、阿れも本発明の範囲に含まれる。

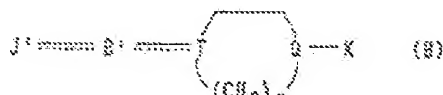
これらの定義を組合して特に好ましい化合物群をあげれば次のとおりである。



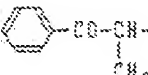
〔式中、J¹はフェニル基が置換されていてもよい次の群から選択された一価又は二価の基；①



好ましい場合はメトキシ基が2置換となっている場合である。

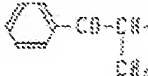
(A) 式に含まれる化合物の中で更に好ましい化合物群としては、次の一般式で表される化合物(B) をあげることができる。



〔式中、J¹はフェニル基が置換されていてもよい次の群から選択された一価又は二価の基；①インダニル、②インダノニル、③インデニル、④インデノニル、⑤インダンジオニル、⑥テトラロニル、⑦ベンズスベロニル、⑧インダノリ

ル、⑨式  で示される基を意味する。

B¹は式  (式中、nは0又は1~10の整数を意味する。R²は式  で示されるア

インダニル、⑩インダノニル、⑪インデニル、⑫インデノニル、⑬インダンジオニル、⑭テトラロニル、⑮ベンズスベロニル、⑯インダノリル、⑰式  で示される基を意味する。

B, T, Q, K は前記と同様の意味を有する。) で表される環状アミン又は薬理学的に許容できる塩。

上記のJ¹の定義中、最も好ましい基としては、フェニル基が置換されていてもよいインダノニル基、インダンジオニル基、インダノリデニル基をあげることができる。また、この場合、フェニル基は置換されていないか、同一又は相異なる水酸基、ハロゲン、低級アルコキシ基で置換されている場合が最も好ましい。低級アルコキシ基とは、炭素数1~8の例えばメトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基、n-プロポキシ基、n-ブトキシ基などを行い、1~4置換をとりうるが、2置換の場合が好ましい。最も

ルキレン基が置換基を持たないか、又は1つ又は1つ以上のメチル基を有しているような形で水素原子又はメチル基を意味する。) で示される基。式 $-(CH=CH=CH)_n-$ (式中、nは1~3の整数を意味する) で示される基。式 $-CH-(CH_2)_c-$ (式中、cは0又は1~9の整数を意味する) で示される基又は式 $-(CH-CH)_d-$ (式中、dは0又は1~5の整数を意味する) で示される基を意味する。


T, Q, K は前記と同様の意味を有する。)

(B) 式に含まれる化合物の中で更に好ましい化合物群としては、次の一般式で表される化合物(C) をあげることができる。



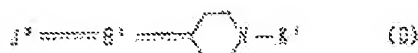
〔式中、J¹, B¹, K は前記と同様の意味を有する。)

即ち、式  で示される基が式

 で示される基、即ちピペリジンの環

合である。

(C) 式に含まれる化合物の中で更に好ましい化合物群としては、次の一般式で表される化合物(D) をあげることができる。



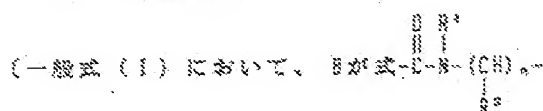
(式中、 J^2 はフェニル基が置換されてもよいインダニル、インダンジオニル、インダノリデニル基から選択された基を意味する。

R^1 は置換若しくは無置換のフェニル基、置換されてもよいアリールアルキル基、置換されてもよいシナミル基を意味する。

R^2 は前記と同様の意味を有する。)

本発明化合物の製造方法は種々考えられるが、代表的な方法について述べれば以下の通りである。

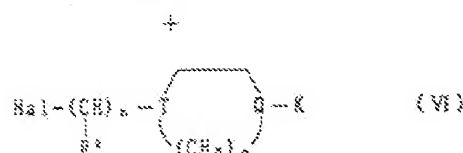
製造方法 A



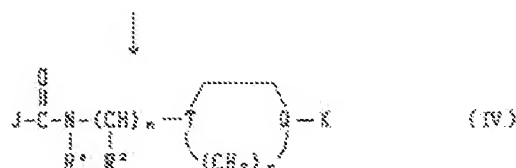
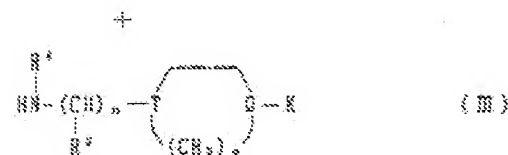
ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド (DMF) などの有機溶媒中、氷冷、室温もしくは加熱により反応させ、容易に目的物質の一つである化合物 (IV) を得ることができる。

製造方法 B

J がキノロン、テトラヒドロイソキノリン-オン、テトラヒドロベンゾジアゼピン-オン、ヘキサヒドロベンゾアゾシン-オンから選択された環状アミド化合物から誘導される一価の基である場合は次のような方法でも製造することができる。

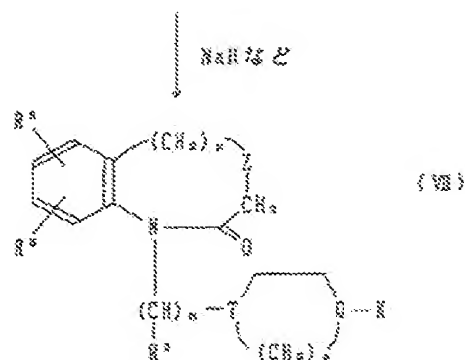


(式中、 n, R^2, R^4 は前記の意味を有する) で示される基を意味する場合)



(式中、 J, R^3, R^4, n, T, q, K は前記の意味を有し、 Hal はハロゲン原子を意味する。)

即ち、一般式 (II) で表される酸ハロゲン化合物と、一般式 (III) で表される環状アミン誘導体を、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、トリエチルアミンなどの脱炭酸剤の存在下に、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、



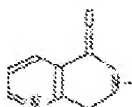
(式中、 R^3, R^4 は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子であり、 n は 1~2 の整数であり、 Z は式 $\text{---} \text{CH}_2 \text{---}$ で示される

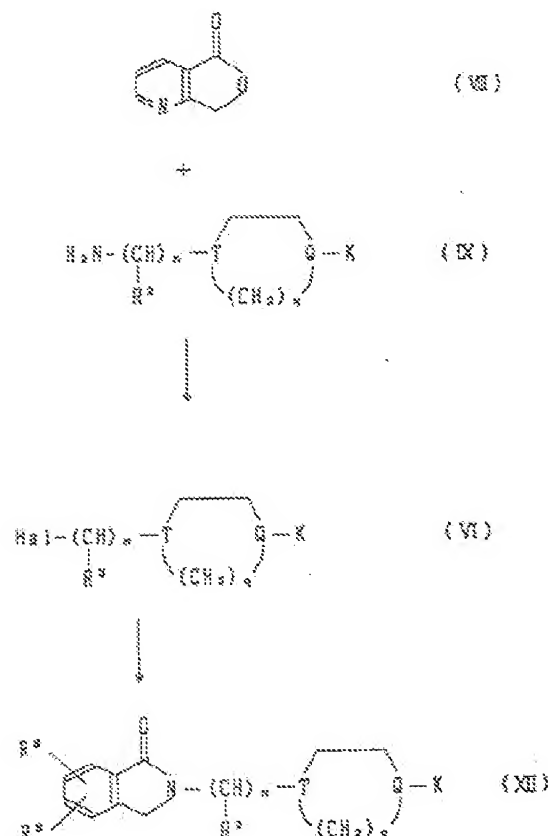
基、又は式 $\text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---}$ (式中、 R^5 は水素原子又は低級アルキル基を示す) で示される基を意味する。 $\text{Hal}, R^2, n, T, q, K$ は前記の意味を有する。)

即ち、一般式 (V) で表される置換-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾアゼピン-2-オンを、例えばジメチルホルムアミド溶媒中で、一般式 (VI) で表される化合物と、例

例えばナトリウムハイドライドの存在下に縮合して、目的物質の一つである(Ⅷ)を得ることができる。

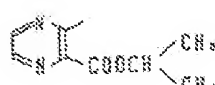
製造方法 C

Jが式  で示される基であり、かつ Rが $-(CH_2)_n-$ で示される基である場合は次の製造方法によっても製造できる。



即ち、一般式(Ⅺ)で表される置換2,3-ジヒドロオキシピロロ(3,4-b)ベンゼンと、一般式(Ⅸ)で表される化合物とを、例えば水素化ナトリウム存在下に、例えばジメチルホルムアミドなどの溶媒中、加熱下に反応せしめて、目的物質の一つである化合物(Ⅺ)を得ることができる。


製造方法 D

一般式(Ⅰ)において、Jが  であり、Rが $-(CH_2)_n-$ で示される基である場合は次の製造方法によっても製造できる。



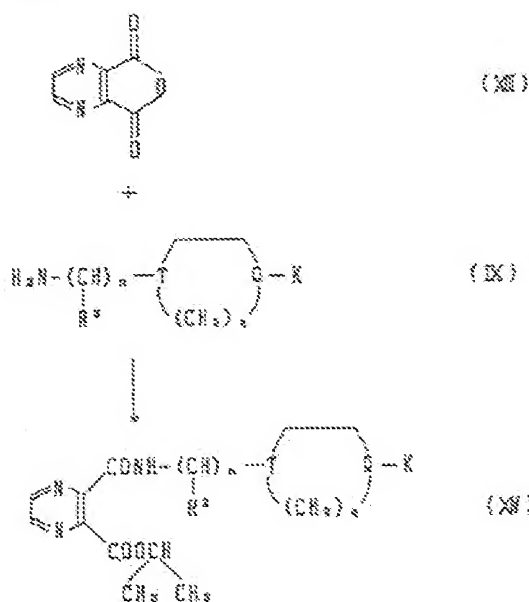
即ち、2-ヒドロキシメチルニコチン酸ラクトン(Ⅷ)と、一般式(X)で表される化合物とを、本法により反応せしめて、目的物質の一つである一般式(Ⅺ)で表される化合物を得ることができる。反応温度は200℃前後が好ましい。

製造方法 E

一般式(Ⅰ)において、Jが式  であり、Rが式 $-(CH_2)_n-$ で示される基である場合(R¹, R²は前記のR¹, R²の位置と関係の意味を有する。n, R²は前記と同様の意味を有する。)は次の製造方法によっても製造できる。



であり、Rが式 $-(CH_2)_n-$ で示される基である場合は次の製造方法でも製造することができる。



即ち、2,3-ビス(methyl)アクリルカルボン酸無水物(X)を、例えばイソプロピルアルコール中に加え

流する。アルコールを除去したのち、一般式 (IX) で表される化合物と、例えばテトラヒドロフランなどの溶液中浸透させることにより、目的物質の一つである化合物 (XII) を得ることができる。

製造方法 F

一般式 (I) において、J が置換されてもよい

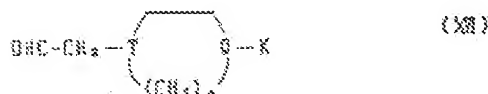
フェニル基であり、R が式 $\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-$ で示さ

れる基、又は式 $\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$ で示される基で

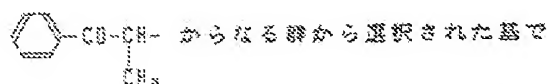
ある場合は、次の方法によっても製造することができる。下記の式中、R¹² は前記の J の定義における置換基を意味する。



+



中で、フェニル基が置換されてもよい①インダニル、②インダノニル、③インダンジオニル、④テトラロニル、⑤ベンズスベロニル又は⑥式



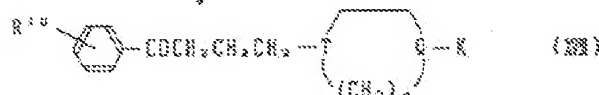
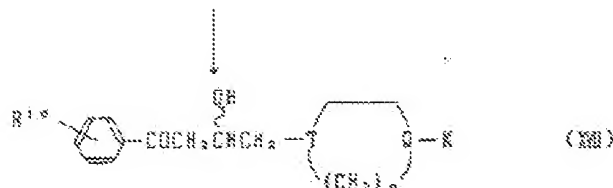
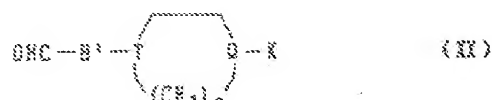
からなる群から選択された基で

あり、かつ R が $-(\text{CH}_2)_n-$ で示される基、式 $-(\text{CH}=\text{CH})_n-$ (式中、n は 1~3 の整数を意味する) で示される基、式 $-\text{CH}=(\text{CH}_2)_n-$ (式中、n は 0 又は 1~5 の整数を意味する) で示される基、又は式 $-(\text{CH}=\text{CH})_n-$ (式中、n は 0 又は 1~5 の整数を意味する) で示される基である場合は、例えば次の二つの方法によって製造できる。

製造方法 I



+

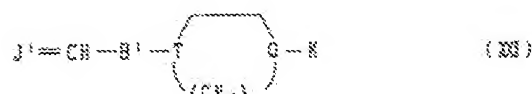


即ち、例えばテトラヒドロフランなどの溶液中、ジイソプロピルアミン、n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液を加え、約-80℃の温度にて、一般式 (XV) で表されるアセトフェノンと、一般式 (XII) で表される化合物と縮合し、化合物 (XVI) を得る。これを、例えばクロトルエンスルホン酸の存在下、例えばトルエンなどの溶液中で脱水した後、常圧により接触還元すると、目的物質の一つである化合物 (XVI) が得られる。

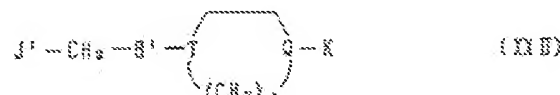
製造方法 G

本発明において、J が⑦で定義されるものの

塩基



還元



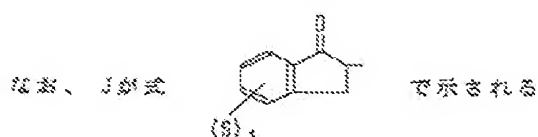
(式中、J' は J が上記の定義である場合を示し、B' は上記の B の定義において最左端の炭素原子に結合している基を除いた残基を意味する。)

即ち、一般式 (XVII) で表されるホスホナートに一般式 (XIII) で表されるアルデヒド化合物を反応せしめて (Wittig 反応)、目的物質の一つである一般式 (XVIII) で表される化合物を得、次いでこれを接触還元して目的物質の一つである

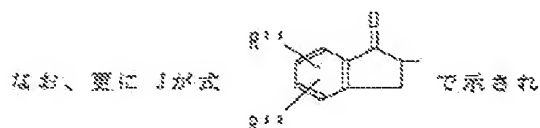
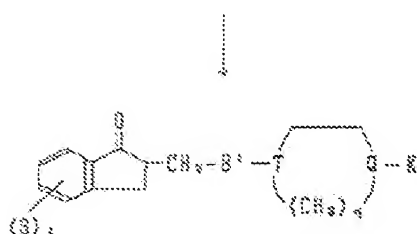
化合物 (XII) を得ることができる。

Wittig反応を行う際の触媒としては、例えばナトリウムメチラート (MeONa)、ナトリウムエチラート (EtONa)、 t -BuOK、NaH などを挙げるることができる。この際溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン (THF)、ジメチルホルムアミド (DMF)、エーテル、ニトロメタン、ジメチルスルホキシド (DMSO) などを挙げるることができる。また、反応温度は室温から100℃程度が好ましい結果を与える。

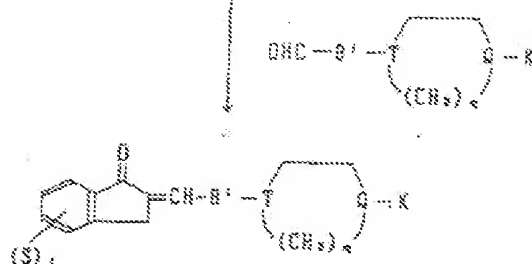
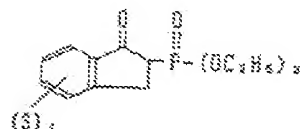
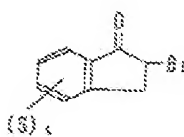
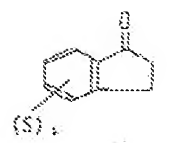
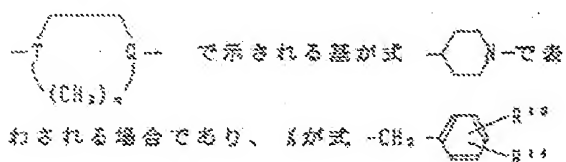
接触還元を行う際は、例えばパラジウム炭素、ラニウム、ロジウム炭素などを触媒として用いることが好ましい結果を与える。



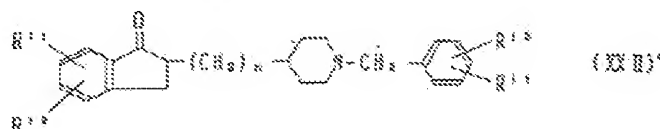
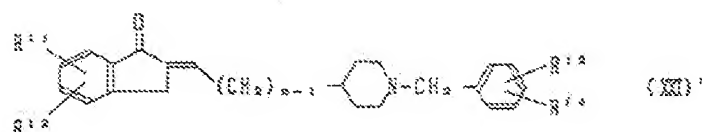
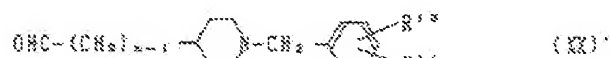
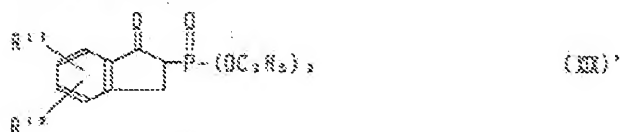
基である場合を具体的に示せば、以下のとおりである。



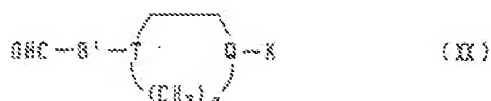
基 (式中、 R^{11} 、 R^{12} は R の定義のうち、同一又は相異なる水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲンである場合をいう) であり、 R が式 $-(\text{CH}_2)_n-$ で示される基 (式中、 n は1~6で示される数を意味する) であり、式



(式中、 R^{12} 、 R^{14} は、 R^{11} 、 R^{13} と同様の定義とする) で示される基である場合を具体的に示せば次の通りである。



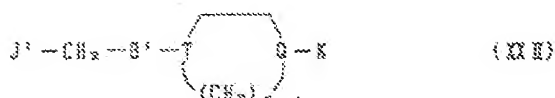
製 造 方 法 2



↓ 塩 基

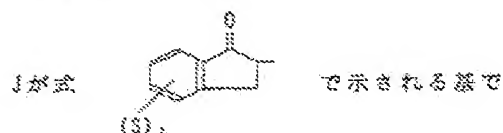


↓ 還 元

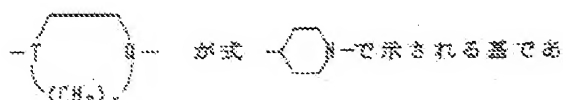


即ち、一般式 (XI) で表される置換若しくは無置換のインダノンなどの化合物と一般式 (XII)

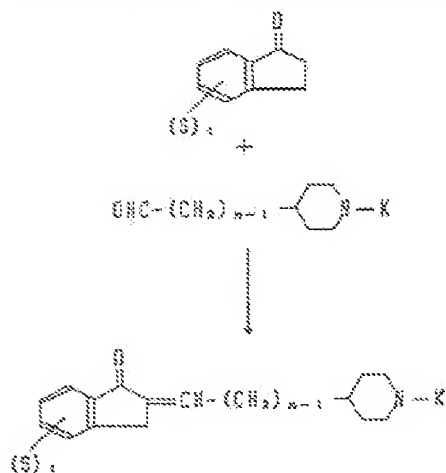
物を得ることができる。



あり、Bが式 $-(CH_2)_n-$ で示される基であり、式



場合を具体的に示せば以下のとおりである。

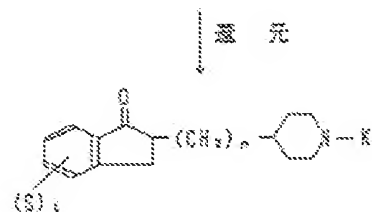


で表されるアルデヒド体と、常法によりアルドール縮合を行い、目的物質の一つである一般式 (XI) で表される化合物を得る。

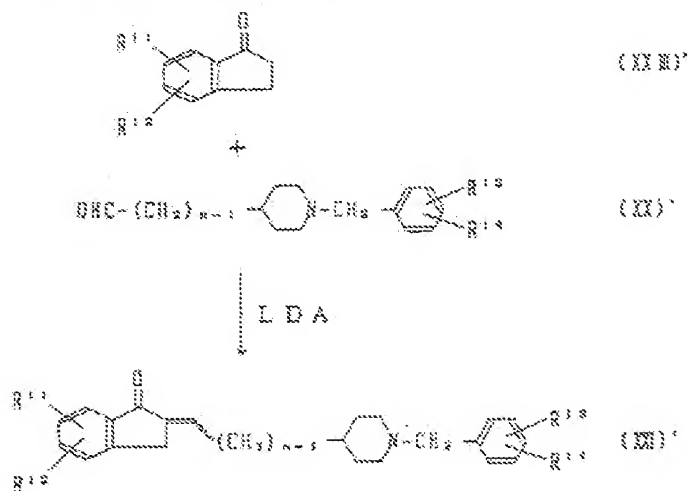
本反応は、例えばテトラヒドロフランなどの溶液中でジイソプロピルアミンとα-ブチルヘキサン溶液によりリチウムジイソプロピルアミドを生成させ、好ましくは約-80℃の温度でこれに上記の一般式 (XIII) で表される化合物を加える。次いで一般式 (XI) で表されるアルデヒド体を加えて常法により反応せしめ、室温まで昇温させることによって脱水させ、エノン体である一般式 (XIV) で表される化合物を得る。

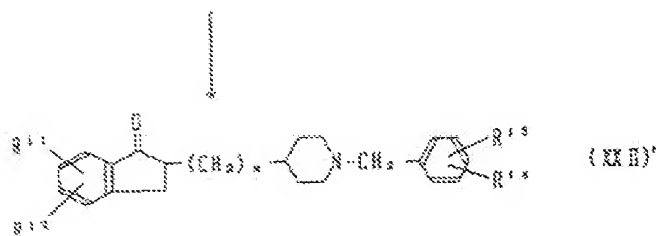
本反応の別方法として、両者 (XIII) と (XI) をテトラヒドロフランなどの溶液に溶解し、約0℃にて、例えばナトリウムメチラートなどの塩基を加えて、室温にて反応させることによる方法によっても製造することができる。

上記の製造方法によって得られたエノン体 (XIV) を前記に示したと同様の方法により還元することにより、一般式 (XIV) で表される化合

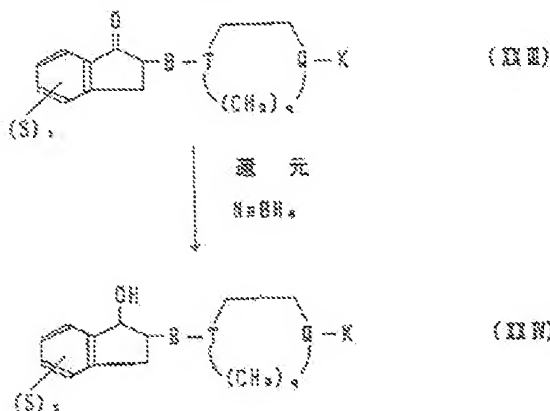


製造方法1に記載したと同様に、一具体例を示せば次の通りである。



製造方法 H

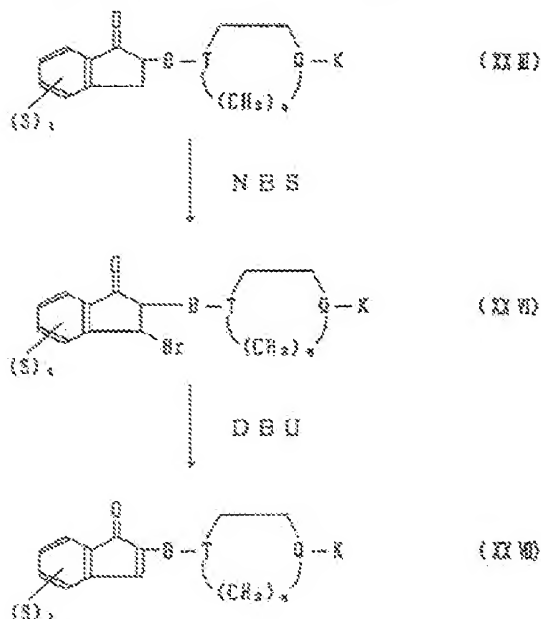
Jがフェニル基の部分が置換されてもよいインデンリル基である場合は、以下の方法によって製造することができる。



存在下脱水させて、目的物質の一つである化合物 (XXV) を得ることができる。

製造方法 J

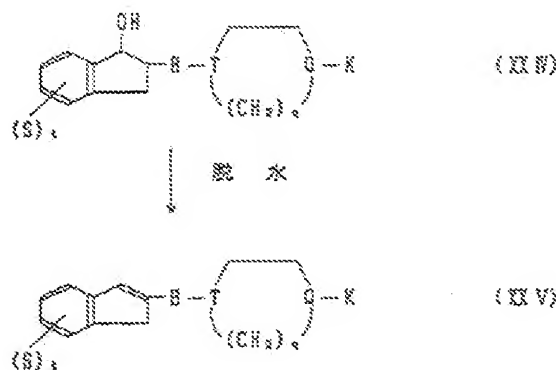
Jがフェニル基の部分が置換されてもよいインデンリル基を示す場合は、以下の方法によっても製造することができる。



即ち、化合物 (XXII) を用いて室温にて、例えば水素化ホウ素ナトリウムなどで還元することにより、目的物質の一つである化合物 (XXIV) を得ることができる。この場合の溶媒は、例えばメタノールなどが好ましい。

製造方法 I

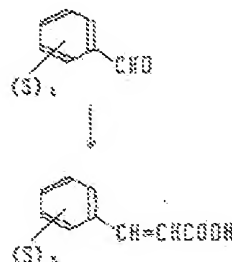
Jがフェニル基の部分が置換されていてもよいインデンリル基を示す場合は、以下の方法によっても製造することができる。

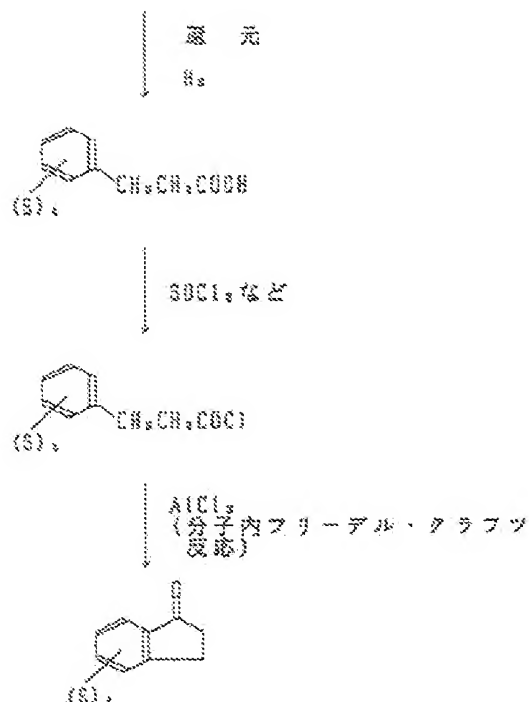


即ち、化合物 (XXVIII) を常法により硫酸などの

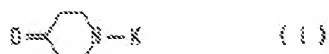
即ち、一般式 (XXIII) で表されるインダノン化合物を、例えば四塩化炭素などの溶媒中、N-ブロムコハク酸イミド (NBS) と過酸化ベンゾイルとともに加熱還流してブロム化し、次にこのブロム体 (XXVI) を、例えばテトラヒドロフランなどの溶媒中、1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] セブン-7-エン (DBU) とともに加熱還流することにより脱水を行い、インデンリル化合物 (XXVII) を得る。なお、上記のブロム体は、他のハロゲンでも反応は可能である。

なお、製造方法 G-J において、出発物質として用いるインダノン類は市販品を用いるか又は以下の方法により製造される。





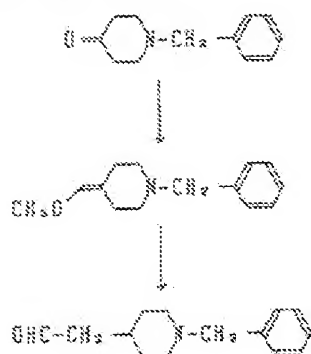
一方、アルデヒド体は例えば以下の方法により製造することができる。



エーテル又はテトラヒドロフラン中で生成させる。この中にケトン体又はアルデヒド体を加えてメトキシベンジル体とした後、酸処理によってアルデヒドを合成することができる。

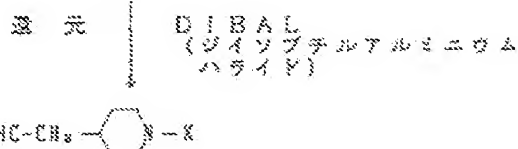
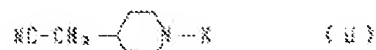
特定の場合の具体例を以下に示す。

具体例 1



一方、ホルミルメチレントリフェニルホスホランを用いる場合は、原料となるケトン体又はアルデヒド体のエーテル、テトラヒドロフラン又はベンゼン溶液中にウィッチと試薬を加え、室温から加熱還流することによって合成するこ

又は



即ち上記の如く、式 (I) 又は式 (II) で示される化合物を出発物質とし、これを上記の方法によりアルデヒド体とし、これを下記に示すウィッチと反応などを繰り返したり、組み合わせたりすることにより増炭反応を行い、目的とする出発物質を得ることができる。

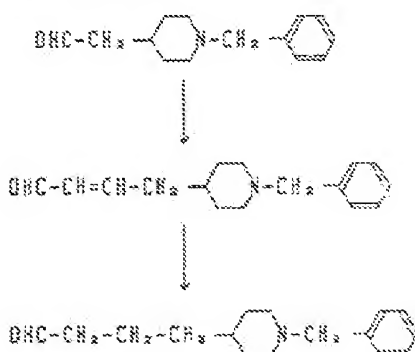
ウィッチと試薬としては、例えば1炭素増長のときはメトキシメチレントリフェニルホスホランを用い、2炭素増長のときはホルミルメチレントリフェニルホスホランを用いる。

メトキシメチレントリフェニルホスホランは、メトキシメチレントリフェニルホスホニウムクロライドとコープテルリチウムとから、例えば

とができる。

このようにして合成した不飽和アルデヒド体は、必要により接触還元して飽和アルデヒド体とすることができる。この際の触媒としては、パラジウム炭素、ラネーニッケル、ロジウム炭素などが好ましい。

具体例 2



以上のようにして得られる一般式 (I) の化合物及びその酸付加塩は各種老人性痴呆症、特にアルツハイマー型老年痴呆の治療に有用である。

表 1

化 合 物	ACH阻害活性 IC ₅₀ (μM)	化 合 物	ACH阻害活性 IC ₅₀ (μM)
1	0.23	32	0.8
4	0.0083	35	0.0082
5	0.10	36	0.0015
6	0.017	39	0.15
8	0.013	41	0.025
9	0.051	43	0.030
10	0.009	55	0.35
11	0.068	58	0.019
12	0.040	62	0.30
13	0.025	64	1.0
14	0.038	66	0.017
15	0.004	72	0.0075
17	0.052	75	0.0018
18	0.68	77	0.10
19	0.054	80	0.28
20	0.54	92	0.030
21	50	99	0.016
23	0.072	100	0.035
24	1.1	105	0.085
26	24	111	0.11
27	0.41	150	0.18
30	0.001	134	2.8
31	0.004	138	0.004

一般式(1)で示される化合物及びその酸付加速の有用性を示すために、薬理試験結果を以下に説明する。

実験例 1

In vitro アセチルコリンエステラーゼ阻害作用

アセチルコリンエステラーゼ阻害剤として、マウス脳ホモジネートを用いて、Ellmanらの方法¹⁾に準拠してエステラーゼ活性を測定した。マウス脳ホモジネートに、基質としてアセチルチオコリン、被検体及びDTNBを添加し、インキュベーション後、生成したチオコリンがDTNBと反応し、生じる黄色産物を412nmにおける吸光率変化として測定し、アセチルコリンエステラーゼ活性を求めた。

被検体のアセチルコリンエステラーゼ阻害活性は50%阻害濃度(IC₅₀)で表した。

結果を表1に示す。

1) Ellman, G. L., Courtney, K. D., Andres, V. and Featherstone, R. W. (1961) *Biochem. Pharmacol.*,

7, 88 ~ 95

表 1 (続 金)

化 合 物	ACH阻害活性 IC ₅₀ (μM)	化 合 物	ACH阻害活性 IC ₅₀ (μM)
188	0.021	215	0.0042
189	0.012	216	0.017
190	0.02	217	0.14
191	0.025	221	0.033
192	0.013	222	0.011
193	0.3	223	0.0054
194	0.009	224	0.003
195	0.0071	225	0.48
196	0.0013	226	0.0048
197	0.32	227	0.01
198	0.0054	228	0.002
199	0.023	229	0.04
200	0.009	230	0.16
204	0.035	231	0.004
205	0.014	232	0.1
206	0.41	233	0.040
207	0.040	234	0.0013
208	0.052	235	0.22
209	0.43	238	0.072
210	0.06	239	0.18
212	0.5	240	0.0089
213	0.05	241	0.22
214	0.0034	243	0.52

実験例 2

Ex vivo アセチルコリンエステラーゼ阻害作用

ラットに被検体を経口投与し、その1時間後に大脳半球を採取し、ホモジナイズ後、アセチルコリンエステラーゼ活性を測定した。なお、生理食塩水投与群を対照とした。

結果を表2に示す。

表 2

化合物No.	用 量 (mg/kg)	ACH阻害作用 (%)
Saline		0
4	1	5 *
	2	17 **
	10	30 **
	20	47 **
15	10	5
	20	14 **
	100	18 **

実験例 3

スコポリアミンの受動回避学習障害に対する作用*

Mistar系雄性ラットを用い、装置としては step through型の明暗箱を使用した。試行の1時間前に検体を経口投与し、30分前にスコポリアミン0.5mg/kg(ip)を処置した。訓練試行では明室に動物を入れ、暗室に入った直後にギロチンピアを開き電気ショックを床のグリッドから与えた。9時間後に保持試行として再び動物を明室に入れ、暗室に入るまでの時間を測定し評価した。

効果は生食投与群とスコポリアミン投与群の反応時間の差を100%とし検体により何%拮抗したか(Reverse%)で表した。

※1 Z. Sokolansky & Jarvik: Int. J. Neuropharmacol. 5, 217~222 (1967)

結果を表3に示す。

表 3

化合物No	用 量 (mg/kg)	Reverse%
4	0.125	55
	0.25	38
13	0.25	29
	0.5	27
15	1.0	51
	2.0	30
19	0.5	37
	1.0	29
79	0.5	22
	1.0	34

上記の薬理実験例から強力なアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有していることが明らかとされた。

本発明化合物(1)のうち、Jがフェニル環が置換されていてもよいインダノンから誘導される基である場合の化合物が最も好ましい。即

ち、特に、Jがフェニル環が置換されていてもよいインダノンから誘導される基である場合の化合物は、従来のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤とは構造を著しく異にすること、強力なアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有することのほか、副作用・副作用巾が大きいこと、作用持続が長いこと、水溶性が高く、且つ極めて安定な化合物であり、製剤上有利であること、及び生体利用率が優れ、first pass effectを受けにくく、且つ脳内移行性もよいなどの特徴を有している。

従って、本発明の目的は、種々の痴呆症、脳血管障害後遺症に有効な新規な化合物、及びその化合物製造方法、及びその化合物を有効成分とする新規な医薬を提供するにある。

なお、本発明化合物の代表的化合物(前記表3の化合物No. 4, 13, 15, 19, 79)について、ラットにおける毒性試験を行ったところ、いずれも約100mg/kg以上で重篤な毒性を示さなかった。

本発明化合物は、各種老人性痴呆症、特にア

ルツハイマー型老年痴呆、脳卒中(脳出血、脳梗塞)、脳動脈硬化症、頭部外傷などに伴う脳血管障害、脳炎後遺症、脳性麻痺などに伴う注意力低下、言語障害、意欲低下、情緒障害、記憶障害、幻覚・妄想状態、行動異常などの治療、予防、緩解、改善などに有効である。

更に、本発明化合物は強力かつ選択性の高い抗コリンエステラーゼ作用を有するので、これらの作用に基づく医薬としても有用である。

即ち、アルツハイマー型老年痴呆のほか、例えばハンチントン病、パーキンソン病、強直性痙攣などにも有用である。

本発明化合物をこれらの医薬として使用する場合は、経口投与若しくは非経口投与により投与されるが、通常は経口内、皮下、筋肉内など注射剤、坐薬若しくは舌下錠など非経口投与により投与される。投与量は、症状の程度、患者の年齢、性別、体重、感受性差、投与方法、投与の時期、間隔、医薬製剤の性質、剤型、種類、有効成分の種類などによって異なり、特に脳

定されないが、通常成人1日あたり約0.1~300 mg、好ましくは約1~100mgであり、これを通常1日1~4回にわけて投与する。

本発明化合物を製剤化するためには、製剤の技術分野における通常の方法で注射剤、坐薬、舌下錠、錠剤、カプセル剤などの剤型とする。

注射剤を調製する場合には、主薬に必要なよりpH調整剤、緩衝剤、懸濁化剤、溶解補助剤、安定化剤、等張化剤、保存剤などを添加し、常法により静脈、皮下、筋肉内注射剤とする。その際必要により常法により凍結乾燥物とすることも可能である。

懸濁剤としての例を挙げれば、例えばメチルセルロース、ポリソルベート80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビガム、トラガント末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレートなどを挙げることができる。

溶解補助剤としては、例えばポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、ニコ

うまでもない。

チン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、マダロボール、ヒマシ油脂肪酸ニチルエステルなどを挙げることができる。

また安定化剤としては、例えば亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、エーテル等が、保存剤としては、例えばパラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾールなどを挙げることができる。

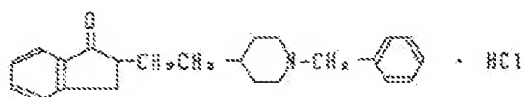
〔実施例〕

以下に実施例に従って本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の技術的範囲がこれらの実施例の範囲に限定されるものでないことはいうまでもない。

なお、下記の実施例において、NMRの値はすべてフリーイオンでの測定値を示す。

実施例 1

1-ベンジル-4-〔2-〔(1-インドノン)-2-イル〕〕エチルピペリジン・塩酸塩



1-ベンジル-4-〔2-〔(1-インドノン)-2-イル〕〕エチルピペリジン 0.37 gをメタノール10mlに溶解し、5%ロジウム-炭素 0.1 gを加えた。室温常圧にて24時間水素添加した後、触媒を濾別し、濾液を減圧濃縮した。この残液をシリカゲルカラム（塩化メチレン：メタノール=200 : 1）にて精製し、溶出液を減圧濃縮した後、残液を塩化メチレンに溶解し、10%塩酸-酢酸エチル溶液を加え、さらに減圧濃縮して結晶を得た。これをメタノール-IPBから再結晶化し、次の物性を有する標題化合物0.33 g（収率80%）を得た。

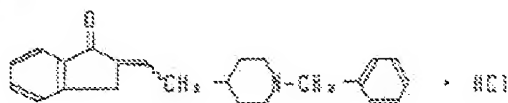
・融点（℃）：224~225

・元素分析値： $C_{22}H_{27}NO \cdot HCl$ として

	C	H	N
理論値 (%)	74.68	7.63	3.79
実測値 (%)	74.66	7.65	3.77

実施例 2

1-ベンジル-4-〔2-〔(1-インドノン)-2-イル〕〕エチルピペリジン・塩酸塩



60%水素化ナトリウム0.32 gをヘキサンにて洗浄後、THF 10mlを加えた。この中へ0℃にてジエチル1-インドノン-2-イルオスホナート2.12 gのTHF 30ml溶液を滴下した。室温にて30分攪拌した後、再び0℃にて冷却し、1-ベンジル-4-ピペリジンアセトアルデヒド2.43 gのDMF 10ml溶液を加えた。室温で2時間、50℃で2時間さらに2時間加熱還流した後、0℃にてメタノールと20%酢酸を加えた。10分後飽和水酸化ナトリウム水溶液にて塩基性とし、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残液をシリカゲルカラム（塩

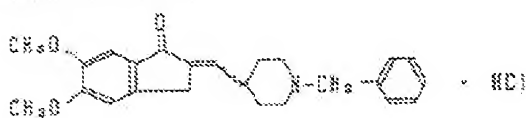
化メチレン：メタノール=500 : 1) にて精製した。溶出液を減圧濃縮した後、残液を塩化メチレンに溶解し、10%塩酸-酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮して標題化合物0.78g (収率27%)を得た。なお、ジエチル1-インダノン-2-イルホスホネートを1.37g回収した。

・分子式: $C_{19}H_{19}NO \cdot HCl$

・ $^1H-NMR(CDCl_3)$ δ : 1.10~2.13 (7H, m), 2.26 (2H, t), 2.83 (2H, dd), 3.43 (2H, s), 6.72~7.07 (2H, m), 7.30 (5H, s), 7.10~8.00 (5H, m)

実施例 3

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデン]メチルピペリジン・塩酸塩



(a) 1-ベンジル-4-ビペリジンカルボアルデヒドの合成

し、減圧濃縮して得られた残液をシリカゲルカラムにて精製し、標題化合物2.77g (収率54%)を油状物質とした得た。

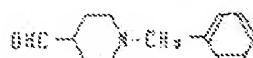
・分子式: $C_{19}H_{19}NO$

・ $^1H-NMR(CDCl_3)$ δ : 1.40~2.40 (7H, m), 2.73 (2H, dt), 3.45 (2H, s), 7.20 (5H, s), 9.31 (1H, d)

(b) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデン]メチルピペリジン・塩酸塩の合成

この反応はアルゴン雰囲気で行った。

無水THF 10ml中にジイソプロピルアミン2.05mlを加え、さらに0℃にて1.6M n-ブチルリチウムヘキサン溶液3.12mlを加えた。0℃にて10分攪拌した後、-78℃まで冷却し、5,6-ジメトキシ-1-インダノン2.55gの無水THF 30ml溶液とヘキサメチルホスホルアミド2.31mlを加えた。-78℃にて15分攪拌した後、(a)で得た1-ベンジル-4-ビペリジンカルボアルデヒド2.70gの無水THF 30ml溶液を加えた。室温まで



メトキシメチレントリフェニルホスホニウムクロライド26.0gを無水エーテル 200mlに移液させ、1.6M n-ブチルリチウムヘキサン溶液を室温にて滴下した。室温にて30分間攪拌した後、0℃に冷却し、1-ベンジル-4-ビペリドン 14.35gの無水エーテル30ml溶液を加えた。室温にて3時間攪拌した後不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。これをエーテルに溶解し、1%塩酸にて抽出した。さらに水酸化ナトリウム水溶液にてpH 12とした後、塩化メチレンにて抽出した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残液をシリカゲルカラムにて精製し、油状物質5.50g (収率33%)を得た。

これをメタノール40mlに溶解し、1%塩酸40mlを加えた。3時間加熱還流した後、減圧濃縮し、残液を水に溶解後水酸化ナトリウム水溶液にてpH 12とし、塩化メチレンにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥

徐々に昇温し、さらに室温にて2時間攪拌した後、1%塩化アンモニウム水溶液を加え、有機層を分離した。水層を酢酸エチルにて抽出し、さらに合わせた有機層を飽和食塩水にて洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残液をシリカゲルカラム (塩化メチレン：メタノール=500 : 1~100 : 1) にて精製した。溶出液を減圧濃縮した後、残液を塩化メチレンに溶解し、10%塩酸-酢酸エチル溶液を加え、さらに減圧濃縮して結晶を得た。これを塩化メチレン-IPB から再結晶化し、次の物性を有する標題化合物3.40g (収率82%)を得た。

・融点(℃): 237~238 (分解)

・元素分析値: $C_{19}H_{19}NO \cdot HCl$ として

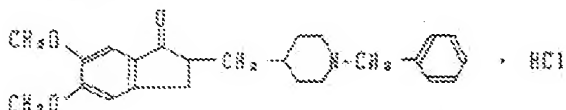
	C	H	N
理論値 (%)	69.64	6.82	3.38
実測値 (%)	69.51	6.78	3.30

実施例 4

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-

1-ベンジル-4-(5,6-ジメチルピペリジン-1-イル)メチルピペリジン

・塩酸塩



1-ベンジル-4-(5,6-ジメチルピペリジン-1-イル)メチルピペリジン0.40gをTHF 10mlに溶解し、10%パラジウム-炭素0.04gを加えた。室温常圧にて6時間水素添加した後、触媒を濾別し、濾液を減圧濃縮した。この濃液をシリカゲルカラム（塩化メチレン：メタノール=50：1）にて精製し、抽出液を減圧濃縮した後、濃液を塩化メチレンに溶解し、10%塩酸-酢酸エチル溶液を加え、さらに減圧濃縮して結晶を得た。これをエタノール-IPHから再結晶化し、次の物性を有する標品化合物0.36g（収率82%）を得た。

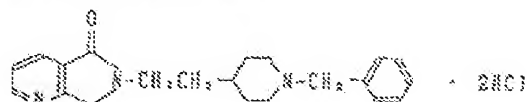
・融点（℃）：211～212（分解）

・元素分析値： $C_{22}H_{34}N_2O \cdot HCl$ として

	C	H	N
理論値 (%)	69.30	7.27	3.37
実測値 (%)	69.33	7.15	3.22

実施例 5

2-(4'-(1'-ベンジルピペリジン)エチル)-2,3-ジヒドロ-5,6-ジメチルピペリジン・二塩酸塩



2-ヒドロキシメチルニコチン酸ラクトン12.8g、4-(2-アミノエチル)ベンジルピペリジン40gをシールドチューブ中で200℃で7時間攪拌する。その後、シリカゲルカラムで精製し、常法により塩酸塩にすることにより目的物の二塩酸塩6.37gを得た。

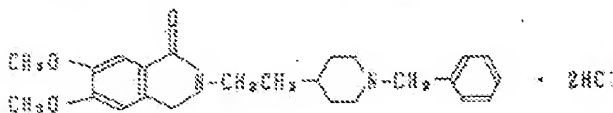
・融点（℃）：143.5～145

・元素分析値： $C_{22}H_{34}N_2O \cdot 2HCl$ として

	C	H	N
理論値 (%)	61.77	6.66	10.29
実測値 (%)	61.49	6.68	9.93

実施例 6

2-(4'-(1'-ベンジルピペリジン)エチル)-2,3-ジヒドロ-5,6-ジメチルピペリジン・二塩酸塩



2,3-ジヒドロ-5,6-ジメチルピペリジン（3,4-b）ベンゼン0.5gを触媒量のロウ化カリウムとともにDMFに溶解する。これを冷却下、攪拌しながら水酸化ナトリウム（60%）を0.21g加える。その後、2,3-ジヒドロ-5,6-ジメチルピペリジン（3,4-b）ベンゼン1gを加え、80℃で4時間攪拌する。終了後、 H_2O を加え、クロロホルム抽出し、クロロホルム層を水洗、乾燥（ $MgSO_4$ ）、溶媒を留去してシリカゲル精製すると目的物の油状物を得る。これを常法により塩酸塩にすることによりクリーム色の結晶を約0.2g得た。

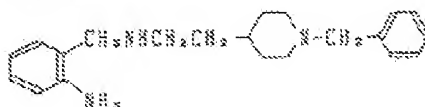
・分子式： $C_{22}H_{34}N_2O \cdot 2HCl$

・ $^1H-NMR(CDCl_3)$ δ :

1.18～3.4(9H, m), 2.72～3.00(2H, m),
3.48(2H, s), 3.62(2H, t), 3.98(5H, m),
4.26(2H, s), 6.90(1H, s), 7.28(5H, s)

実施例 7

4-(N-(2-アミノベンジル)エチル)-1-ベンジルピペリジン



窒素気流下2-ニトロベンズアルデヒド30g、1-ベンジル-4-アミノエチルピペリジン21.4g、メタノール100mlを室温で3時間攪拌する。反応液を水冷し、水酸化ナトリウム16gのNaOH 30ml溶液を添加する。さらに室温にて1時間反応させた後、水にあげ、メチルクロライドで抽出し、10%塩酸150mlで3回抽出し、メチレンクロライドで洗浄する。この水層を炭酸ナトリウムでpH10にし、メチレンクロライドで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶

媒を減圧留去し、1-ベンジル-4-(N-(4'-ニトロベンジル)エチル)ピペリジン23.4gを得る。

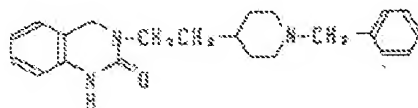
これをメタノール100mlに溶解し、10%パラジウム炭素(含水)3gを用い4kg/cm²圧力で水素添加を行い、還元化合物25.6gを得る。

・分子式: C₂₂H₂₇N₃

・¹H-NMR(CDCI₃) δ: 1.0 ~ 2.1(9H, m), 2.64(2H, t), 2.90(2H, m), 3.47(2H, s), 6.65(2H, m), 7.02(2H, m), 7.33(5H, s)

実施例 8

3-[2-(1-ベンジル-4-ピペリジン)エチル-2-(1H, 3H)-キナゾリンオン



4-(N-(4'-アミノベンジル)エチル)-1-ベンジルピペリジン25.6g, 1,1'-カルボニルジイミダゾール15g, メタノール100mlを12時間加熱還流を行う。反応後、水をあけ、

ナトリウムヒドライド0.35gをジメチルホルムアミド(DMF)0.5mlに懸濁させ、氷冷下撹拌。これに1,2,3,4-テトラヒドロ-4-メチル-5H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン0.52gをDMF 3mlに溶かして滴下し、室温で30分間撹拌する。ここへN-ベンジル-4-(2-クロロエチル)ピペリジン塩酸塩0.81gをDMF 3mlに溶かして滴下し、60~70℃で7時間撹拌する。氷水にあげ、塩化メチレンで抽出する。飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製後、常法で塩酸塩とする。淡黄色非晶質0.17gを得る(収率13.5%)。

・分子式: C₂₂H₂₇N₃O · 2HCl

・¹H-NMR(CDCI₃) δ: 1.25~2.02(9H, m), 2.52(3H, s), 2.79~2.95(2H, bd), 3.10(2H, s), 3.48(2H, s), 3.54(2H, s), 3.91(2H, bd), 7.14~7.45(9H, m)

実施例 10

1-(4'-(1'-ベンジルピペリジン)エチル)

メチレンクロライドで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。

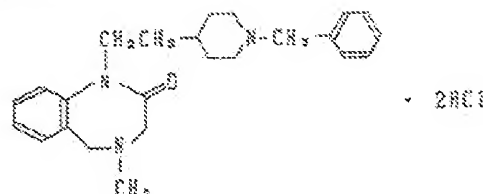
この残液をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製(5%MeOH-CH₂Cl₂)し、酢酸エチルより、2回再結晶を行い還元化合物3.0gを得る。

・分子式: C₂₂H₂₇N₃O

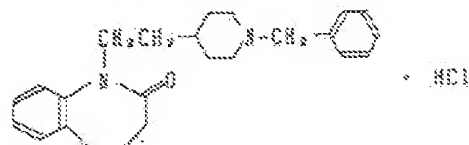
・¹H-NMR(CDCI₃) δ: 1.0 ~ 2.1(9H, m), 2.7 ~ 3.0(2H, m), 3.2 ~ 3.6(4H, m), 4.4(2H, s), 6.5 ~ 7.4(8H, m), 7.15(1H, s)

実施例 9

1-(4'-(1'-ベンジルピペリジン)エチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-メチル-5H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン・二塩酸塩



-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾジアゼピン-2-オン・塩酸塩



ナトリウムヒドライド0.27gをジメチルホルムアミド(DMF)0.5mlに懸濁させ、氷冷下撹拌する。これに1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンゾジアゼピン-2-オン0.60gをDMF 4mlに溶かして滴下する。60℃で15分間加熱後、氷冷し、N-ベンジル-4-(2-クロロエチル)ピペリジン塩酸塩1.02gを加え、その後、60℃で3時間30分撹拌する。放冷後、氷水にあげ、塩化メチレンで抽出する。水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下溶媒を留去する。シリカゲルクロマト精製後、常法で塩酸塩とし、還元化合物1.40gを得る(収率94.8%)。

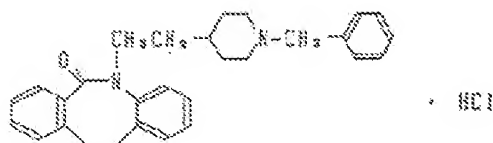
・分子式: C₂₂H₂₇N₃O · HCl

・¹H-NMR(CDCI₃) δ: 1.20~1.92(11H, m), 2.20

~2.24(4H, br)、2.60~2.88(4H, m)、3.44
(2H, s)、7.12~7.24(9H, m)

実施例 1.1

N-[4-(1'-ベンジルピペリジン)エチル]-
5,6,11,12-テトラヒドロベンゾ[h,f]ア
ゾリン-8-オン・塩酸塩



5,6,11,12-テトラヒドロベンゾ[h,f]アゾ
リン-8-オン2.24gと60%水酸化ナトリウム
をジメチルホルムアミド20mlに入れ、60℃で
1時間加熱撹拌後、1-ベンジル-4-クロロ
エチルピペリジン 0.7gを加え、さらに3.5 時
間反応する。

反応液を水20mlにあげ、酢酸エチルで抽出し、
飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥
し、減圧留去する。

ーグベンゾ[h,e] [1,4]ージアゼピン-11-
オン0.55gをDMF 5mlに溶かして滴下する。40
~50℃で20分間撹拌し、次いで水冷して、4-
(アミノエチル)-1-ベンジルピペリジン
0.71gを加え、45~55℃で6時間撹拌する。水
水にあげて塩化メチレンで抽出する。飽和食塩
水で有機層を洗い、硫酸マグネシウムで乾燥さ
せた後、減圧下溶媒を留去する。残液をシリカ
ゲルカラムで精製し、常法により塩酸塩として
標題化合物0.78gを淡黄色非晶質として得る
(収率65.4%)

・分子式: $C_{28}H_{33}N_3O \cdot HCl$

・ $^1H-NMR(CDCl_3)$ δ : 1.20~1.91(11H, m) ,

2.60~3.00(2H, br)、3.22(3H, s)、5.41

(2H, s)、6.87~7.08(3H, m)、7.08(9H, m)、

7.64(1H, dd)

実施例 1.2

3-[(4-(1'-ベンジルピペリジン)プロ
ピオイル)アミノ]-2-ピラジンカルボン酸
イソプロピルエステル・塩酸塩

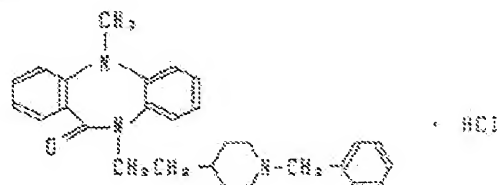
残液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
により(5%MeOH in CH_2Cl_2) 精製分離し、標
題化合物0.6gを得る。

・分子式: $C_{32}H_{38}N_4O_4 \cdot HCl$

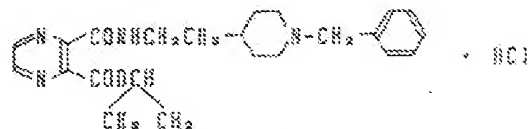
・ $^1H-NMR(CDCl_3)$ δ : 1.1~2.2(9H, m)、3.7
~4.1(4H, m)、4.15~4.5(2H, m)、4.45
(2H, s)、6.8~7.4(13H, m)

実施例 1.2

10-(4-(1'-ベンジルピペリジン)エチル)-
10,11-ジハイドロ-5-メチル-9H-ジベ
ンゾ[h,e] [1,4]ジアゼピン-11-オン・塩
酸塩



ナトリウムハイドライド0.25gをジメチルホ
ルムアミド(DMF)に懸濁させて水冷下撹拌する。
ここへ、10,11-ジハイドロ-5-メチル-9H



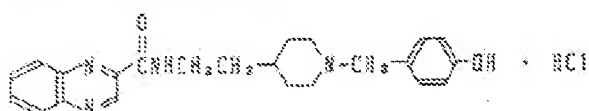
2,3-ピラジンカルボン酸無水物18gをイン
プロピルアルコール 200mlに加え1時間還流す
る。その後アルコールを留去し、得られる固体
をTHFに溶解して4-(2-アミノエチル)ベ
ンジルピペリジン30.6g、1-ハイドロキシンベ
ンソトリアゾル21gを加える。これを冷却下、
撹拌し、DCC 29.7gを加え、室温で1晩反応さ
せる。濾過後、THFを留去し、塩化メチレンを
加える。これを飽和炭酸カリウム水溶液、食塩
水で洗浄し、乾燥後、溶媒留去する。さらにシ
リカゲルカラムで精製し、得られた結晶をエー
テル-ヘキサンで再結晶すると目的物の白い結
晶8.81gを得た。これを常法により塩酸塩とし
た。

・元素分析値: $C_{32}H_{38}N_4O_4 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$ として

	C	H	N
理論値 (%)	60.58	7.07	12.29
実験値 (%)	60.54	7.00	12.29

実施例 1.4

N-[(4'-(1'-p-メトキシベンジル)ビペリジン)エチル]-2-キノキサリンカルボン酸アミド・塩酸塩



2-キノキサリンカルボン酸クロライド 2 g を 1-(p-メトキシベンジル)-4-ビペリジンエチルアミン 2.52 g をトリエチルアミン 2 g 存在下、室温で THF 中で反応させた。これを常法により後処理してカラム精製することにより N-[(4'-(1'-p-メトキシベンジル)ビペリジン)エチル]-2-キノキサリンカルボン酸アミド 2.5 g を得た。

これを 1 g 塩化メチレンに溶解し BBr_3 により脱メチル化反応を行い、カラム精製することにより生成物 0.3 g を得た。これを塩酸塩とすることによりクリーム色の結晶を 0.2 g 得た。

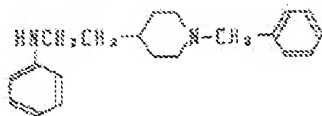
・分子式: $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$

・分子式: $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$

・ $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.16~2.20 (9H, m), 2.76~3.04 (2H, m), 3.49 (2H, s), 3.48~3.68 (2H, t), 7.15~7.40 (3H, m), 7.70~8.26 (4H, m), 9.54 (1H, s)

実施例 1.5

1-ベンジル-4-(N'-フェニルアミノエチル)ビペリジン



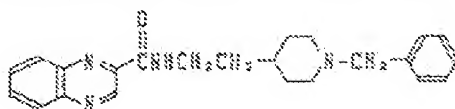
4-(N-ベンゾイルビペリジル)酢酸 47 g と塩化チオニル 8 ml とベンゼン 20 ml 中 2 時間加熱還流後、減圧留去する。

これを THF 20 ml に溶解し、氷冷攪拌下アニリン 1.86 g、トリエチルアミン 10 g、THF 30 ml 内に添加する。室温で約 11 時間反応した後、水にあげメチレンクロライドで抽出する。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去する。残液をシリカゲルカラムクロマ

・ $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.08~1.92 (9H, m), 2.84~3.18 (2H, m), 3.24~3.64 (2H, m), 2.52 (2H, s), 6.60 (2H, d), 7.05 (2H, d), 7.17 (2H, s), 7.64~8.14 (4H, m), 9.53 (1H, s)

実施例 1.6

N-[(4'-(1'-ベンジルビペリジン)エチル)-2-キノキサリンカルボン酸アミド



1-ベンジル-4-アミノエチルビペリジン 4.5 g、ピリジン 50 ml、4-ジメチルアミノピリジンを室温、攪拌下、2-キノキサロイルクロライド 40 g 加える。3 時間反応後、水にあげメチレンクロライドで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。

この残液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製 (5% NaOH in CH_2Cl_2) し、酢酸エチルより再結晶し、無色化合物 3.0 g を得る。

トグラフィーで精製 (5% NaOH in CH_2Cl_2) し 4-(N-ベンゾイルビペリジル)酢酸アニリド 0.9 g を得る。

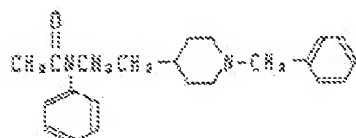
この 4-(N-ベンゾイルビペリジル)酢酸アニリド 0.9 g を THF 10 ml に溶解し、氷冷攪拌下、THF 30 ml 中リチウムアルミニウムハイドライド 0.38 g を滴下し、さらに 1 時間加熱還流する。反応後、水を加え、沈澱除去後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、1-ベンジル-4-(N'-フェニルアミノエチル)ビペリジン 0.7 g を得る。

・分子式: $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4$

・ $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.0~2.2 (9H, m), 2.86 (2H, m), 3.10 (2H, t), 3.44 (2H, s), 3.7 (1H, ss), 6.4~6.8 (3H, m), 7.0~7.4 (7H, m)

実施例 1.7

N-[(4'-(1'-ベンジルビペリジン)エチル)アセトアニリド



1-ベンジル-4-(N-フェニルアミノエチル)ピペリジン0.7 g、トリエチルアミン2.0 g、THF 20mlを氷冷下攪拌下、アセチルクロライド0.4 gを加える。

室温で3時間反応後、水20mlを加え、メチレンクロライドで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製(5%MeOH in CH₂Cl₂)し、標題化合物を得る。

・分子式: C₂₂H₂₈N₂O

・¹H-NMR(CDCI₃) δ: 1.0 ~ 2.1(12H, m)、2.6 ~ 3.0(2H, m)、3.39(2H, s)、3.67(2H, t)、6.9 ~ 7.5(10H, m)

実施例 18

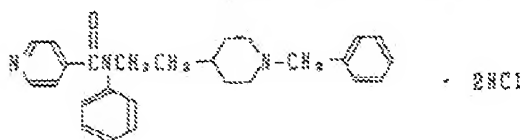
N-(3',5'-ジメトキシフェニル)-N-[4'-

5.1 ~ 6.4(4H, m)、6.9 ~ 7.2(10H, m)

実施例 19

N-(4'-(1'-ベンジルピペリジン)エチル)

-N-フェニルニコチン酸アミド・二塩酸塩

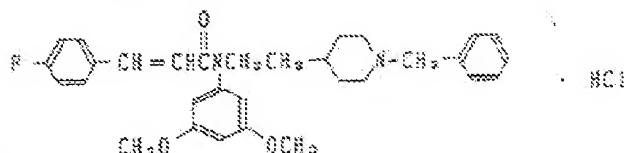


N-(4'-(1'-ベンジルピペリジン)エチル)アニリン0.70 g、4-(3,5'-ジメチルアミノ)ピリジン触媒量をピリジン30mlに溶かし、氷冷下攪拌する。ここに、イソニコチン酸クロライド塩酸塩0.85 gを加え、3時間30分攪拌する。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムで精製する。常法により二塩酸塩とし、淡黄色非晶質として0.75 gを得る(収率73.0%)

・分子式: C₂₄H₂₈N₄O · 2HCl

・¹H-NMR(CDCI₃) δ: 1.13 ~ 2.01(9H, m)、2.51(2H, dd)、3.44(2H, s)、3.88(2H, bt)、6.84 ~ 7.56(12H, m)、8.31(2H, d)

(1'-ベンジルピペリジン)エチル]-4-フ
ロロけい皮酸アミド・塩酸塩



1-ベンジル-4-(N-(3',5'-ジメトキシフェニル)アミノエチル)ピペリジン1.0 g、トリエチルアミン2.0 g、THF 20mlを氷冷攪拌下、p-フロロけい皮酸クロライド0.51 gを加える。室温で2時間反応後水にあげ、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。

この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製(5%MeOH in CH₂Cl₂)する。常法により塩酸塩として標題化合物0.9 gを得る。

・分子式: C₂₄H₂₈N₂O₂F · HCl

・¹H-NMR(CDCI₃) δ: 1.1 ~ 2.1(9H, m)、2.7 ~ 3.0(2H, dd)、3.51(2H, s)、3.83(8H, m)

実施例 20

4-(1-ベンジルピペリジン)プロパンア
ニリド・塩酸塩



アニリン0.5 g、トリエチルアミン1 gをTHF中に溶解する。この中に攪拌下、4-(1-ベンジルピペリジン)プロピオン酸クロライドを1 g滴下し、室温で5時間反応させる。その後、溶媒を留去し、塩化メチレンを加え、水洗、MgSO₄で乾燥する。これを再び溶媒を留去してシリカゲルカラム精製することにより目的物の油状物を得た。さらにこのものを常法に従い、塩酸塩にすることにより白い結晶0.14 gを得た。

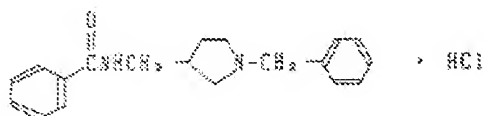
・融点(℃): 197.5 ~ 198

・元素分析値: C₂₄H₂₈N₂O · HClとして

	C	H	N
理論値(%)	70.23	7.58	7.81
実測値(%)	70.30	7.53	7.83

実施例 2.1

8-〔3'-(1'-ベンジルピロリジン)メチル〕
ペンツアミド・塩酸塩



ベンジルクロライド0.74g、3-(2'-アミノエチル)-1-ベンジルピロリジン1gをトリエチルアミン1.5g存在下THF中、室温で攪拌し反応させた。これを常法により後処理しカラム精製することにより、目的物を0.32g得た。これを一般的方法により塩酸塩にした。

・分子式： $C_{20}H_{22}N_2O \cdot HCl$

・ $^1H-NMR(CDCl_3)$ δ :

1.48~3.08(7H, m)、3.44(2H, d)、3.62(2H, d)、7.04~7.88(10H, m)

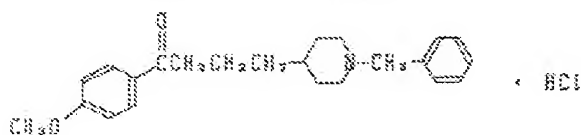
実施例 2.2

4-〔4'-(N-ベンジル)ピペリジル〕-3-
ヒドロキシ-p-メトキシブチロフェノン

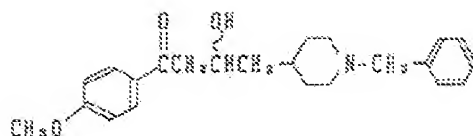
4.1(1H)、6.93(2H, d)、7.17(5H, s)、
7.82(2H, d)

実施例 2.3

4-〔4'-(N-ベンジル)ピペリジル〕-3-
メトキシブチロフェノン・塩酸塩



ディーン・スターク装置を用い、4-〔4'-(N-ベンジル)ピペリジル〕-3-ヒドロキシ-p-メトキシブチロフェノン0.54g、p-トルエンスルホン酸0.1g、トルエン30mlで加熱還流を3時間行う。反応後、炭酸カリウム水溶液にあげ、メチレンクロライドで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去する。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製(3%MeOH- CH_2Cl_2)し、1-ベンジル-4-〔4-(p-メトキシフェニル)-4'-オキソブチル〕ピペリジン0.45gを得る。これをMeOH20mlに溶解



室温常圧下、THF 7ml中にジイソプロピルアミン2mlを加え、0にて、1.6N-p-ブチルリチウムヘキサン溶液7.6mlを加え、10分間攪拌後、-78℃まで冷却してp-メトキシアセトフェノン1.65gのTHF 10ml溶液を加え20分間攪拌する。さらに1-ベンジル-4-ピペリジンカルボアルデヒド2.4gのTHF 10ml溶液を加え、10分間攪拌する。1%塩化アンモニウム水溶液を加え、メチレンクロライドで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製(5%MeOH- CH_2Cl_2)により精製し、標題化合物2.0gを得る。

・分子式： $C_{20}H_{22}NO_2$

・ $^1H-NMR(CDCl_3)$ δ : 1.0~2.2(5H, m)、2.5~3.4(5H, m)、3.43(2H, s)、3.81(3H, s)、

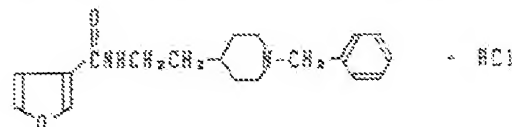
し、10%パラジウム-炭素(含水)40mgを加える。室温常圧で1.5時間水素添加する。不溶物を濾去し、減圧留去する。常法により塩酸塩とし、MeOH-IPBより結晶化し、標題化合物0.2gを得る。

・分子式： $C_{20}H_{22}NO_2 \cdot HCl$

・ $^1H-NMR(CDCl_3)$ δ : 1.4~2.3(11H, m)、2.4~2.7(2H, m)、2.95(2H, t)、3.55(2H, m)、3.87(3H, s)、6.93(2H, d)、7.1~7.5(5H, m)、7.84(2H, d)

実施例 2.4

8-〔4'-(1'-ベンジルピペリジン)エチル〕
-3-フランカルボン酸アミド・塩酸塩



4-(2'-アミノエチル)-1-ベンジルピペリジン1.64g、炭酸カリウム2.67gをクロロホルム40ml、水40mlの混液に加え、氷冷下1時

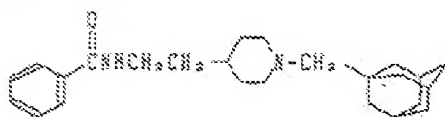
間攪拌する。有機層を分離し、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下溶液を留去し、シリカゲルカラムで精製、常法で塩酸塩とし、淡黄色非晶質として標題化合物1.60gを得る(収率61.1%)

・分子式: $C_{22}H_{24}N_2O \cdot HCl$

・ $^1H-NMR(CDCl_3)$ δ : 1.47~2.10(9H, m)、2.81(2H, bd)、3.23~3.47(4H, m)、5.80(1H, bs)、6.51(1H, dd)、7.15~7.19(6H, m)、7.82(1H, dd)

実施例 2.5

N-(4'-(1'-ベンジルピペリジン)エチル)ベンツアミド



N-(1-ラダマンタンメチル)-4-(2-アミノエチル)ピペリジン1.47g、炭酸カリウム0.73gをクロロホルム15mlと水15mlの混液中

する。ここにN-(4'-(1'-ベンジルピペリジン)エチル)ベンツアミド1.45gをTHF 5mlに溶かしたものを滴下する。室温で1時間攪拌した後、再び氷冷し、ヨウ化メチル0.33mlを加え、一夜室温で攪拌する。氷水にあげ、塩析下クロロホルム抽出し、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下溶液を留去し、シリカゲルクロマトで精製する。0.60gの黄色油状物が得られる(収率47.0%)。

また、メチル化されていない原料0.22gを回収した(回収率15.2%)。得られた油状物を常法で塩酸塩として標題化合物0.52gを黄色非晶質として得る(収率37.8%)。

・分子式: $C_{22}H_{24}N_2O \cdot HCl$

・ $^1H-NMR(CDCl_3)$ δ : 0.92~3.60(9H, m)、7.29(5H, s)

実施例 2.7

N-(4'-(1'-シクロヘキシルメチルピペリジン)エチル)N-メチルベンツアミド・塩酸塩

加え、氷冷下激しく攪拌する。ここにベンゾイルクロライド0.90gを滴下し、室温で一晩攪拌する。有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶液を減圧下留去する。シリカゲルカラムで精製し、ベンゼン-n-ヘキサンから再結晶し、淡黄色板状品として標題化合物1.47gを得る(収率72.5%)。

・分子式: $C_{22}H_{28}N_2O$

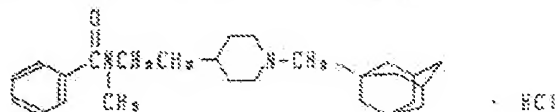
・ $^1H-NMR(CDCl_3)$ δ : 1.29~2.28(27H, m)、

2.72(2H, bs)、3.43(2H, q)、8.01(1H, bs)、

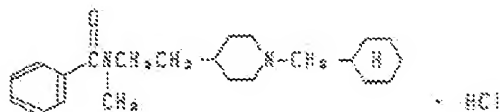
7.31~7.43(2H, m)、7.67(1H, dd)

実施例 2.8

N-メチル-N-(4'-(1'-ベンジルピペリジン)エチル)ベンツアミド・塩酸塩



ナトリウムハイドライド0.18gをテトラヒドロフラン(THF)2mlに懸濁させ、氷冷下攪拌



N-メチル-N-(4'-ピペリジルエチル)ベンツアミド0.5g、シクロヘキシルブロマイド1.2g、炭酸水素ナトリウム2.0g、メチルエチルケトン30mlを7時間加熱撹拌する。反応後、氷に加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶液を減圧留去する。この残液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製(5%MeOH- CH_2Cl_2)し、標題化合物0.3gを得る。

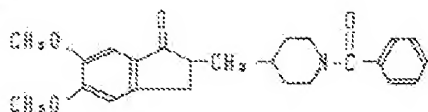
・分子式: $C_{22}H_{28}N_2O \cdot HCl$

・ $^1H-NMR(CDCl_3)$ δ : 0.8~1.1(20H, m)、1.1~1.6(4H, m)、1.8~2.3(5H, m)、7.4(5H, s)

実施例 2.9

1-ベンゾイル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インドノン)-2-イル]-N-メチルピペリジ

ン



5,6-ジメトキシ-1-インダノン0.85gと1-ベンゾイル-4-ピペリジン-カルボアルデヒド1.33gを酢酸T H F 20mlに溶解し、0.5にて28%ナトリウムメタレート1.02gを加えた。室温にて2時間攪拌した後、酢酸エチルにて希釈し、飽和食塩水にて洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残液をシリカゲルカラムにて精製し、1-ベンゾイル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン1.23g (収率71%)を得た。

この化合物1.23gをT H F 20mlに溶解し、10%パラジウム-炭素0.3gを加えた。室温常圧にて1日水素添加した後、触媒を濾別し、濾液を減圧濃縮した。これを塩化メチレン-ヘキサンから再結晶化し、次の物性を有する標題化合物を得た。

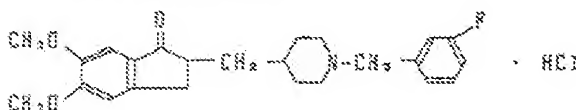
減圧濃縮し、得られた残液を常法により塩酸塩とし、メタノール-エーテルから再結晶化し、次の物性を有する標題化合物0.30g (収率55%)を得た。

・融点(℃): 240 ~ 250 (分解)
・元素分析値: $C_{24}H_{28}NO_3 \cdot HCl$ として

	C	H	N
理論値(%)	62.67	7.42	4.30
実測値(%)	62.75	7.31	4.52

実施例 3.0

1-[(3-フルオロベンジル)-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩



4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン0.25gをT H F 6mlに溶解し、トリエチルアミン0.29mlと3-フルオロベンジルブロミド0.13mlを加えた。2

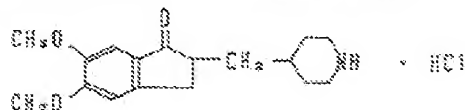
合物1.10g (収率89%)を得た。

・融点(℃): 151 ~ 152
・元素分析値: $C_{24}H_{28}NO_3$ として

	C	H	N
理論値(%)	73.25	6.92	3.55
実測値(%)	73.30	6.85	3.82

実施例 2.9

4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩



1-ベンゾイル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン0.00gをジオキサン90mlに溶解し、6N塩酸90mlを加えた。10時間加熱還流した後、減圧濃縮し、水で希釈した後、酢酸エチルにて抽出した。水層を50%水酸化ナトリウム水溶液にてpH12とした後、塩化メチレンにて抽出し、さらに飽和食塩水にて洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾

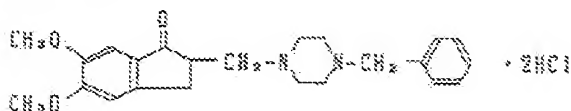
時間加熱還流した後、減圧濃縮し、酢酸エチルにて希釈し、10%炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残液をシリカゲルカラムにて精製した。さらに常法により塩酸塩とし、塩化メチレン-1 P Eから再結晶化し、次の物性を有する標題化合物0.27g (収率72%)を得た。

・融点(℃): 230 ~ 232 (分解)
・元素分析値: $C_{24}H_{28}NO_3 \cdot HCl$ として

	C	H	N
理論値(%)	66.43	6.74	3.23
実測値(%)	66.18	6.79	3.11

実施例 3.1

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・2塩酸塩



5,6-ジメトキシ-1-インダノン1.00g、
パラホルムアルデヒド0.31g、1-ベンジルピ
ペリジン0.00mlをエタノール30ml、水2mlに懸
濁し、濃硫酸を加えてpH3とした。3時間加熱
還流した後、放冷し、白色固体を濾別した。こ
れを塩化メチレンにて懸濁させ、10%炭酸ナト
リウム水溶液と飽和食塩水にて洗浄した。硫酸
マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られ
た残渣をシリカゲルカラムにて精製した。さら
に常法により炭酸塩とし、メタノールから再結
晶化し、次の物性を有する標題化合物0.55g

(収率25%)を得た。

・融点(℃): 227 ~ 228 (分解)

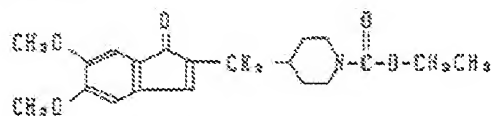
・元素分析値: $C_{23}H_{23}N_2O_3 \cdot 2HCl$ として

	C	H	N
理論値(%)	60.79	6.88	6.16
実測値(%)	60.31	6.95	6.06

実施例 3.2

4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-
2-イル]メチル-1-エトキシカルボニルピ
ペリジン

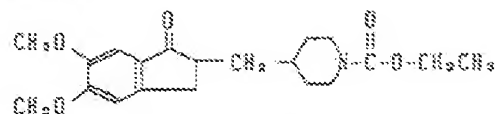
1-ベンジル-4-[(1,3-インダンジオン)-
2-イル]メチル-1-エトキシカルボニルピ
ペリジン



4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-
2-イル]メチル-1-エトキシカルボニル
ピペリジン2.00gを四塩化炭素30mlに溶解し、
N-ブロムコハク酸イミド0.92gと過酸化ベン
ゾイル0.02gを加えた。5時間加熱還流した後、
四塩化炭素で希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水
にて洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、
減圧濃縮した。

この残渣をTHF 20mlに溶解し、1,3-ジ
アゼビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン
1.66mlを加えた。30分間加熱還流した後、減圧
濃縮し、酢酸エチルにて希釈し、飽和食塩水に
て洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減
圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムに
て精製し、標題化合物1.12g(収率56%)を油

ペリジン



1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-
インダノン)-2-イル]メチルピペリジン
0.50gをベンゼン8mlに溶解し、クロルギ酸エ
チル0.15mlを加えた。3時間加熱還流した後、
酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、飽和食塩
水にて洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、
減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル-ヘキ
サンから再結晶化し、次の物性を有する標題化
合物0.45g(収率94%)を得た。

・融点(℃): 132 ~ 133

・元素分析値: $C_{23}H_{23}NO_3$ として

	C	H	N
理論値(%)	66.46	7.53	3.68
実測値(%)	66.75	7.53	4.00

実施例 3.3

4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-

状物質として得た。

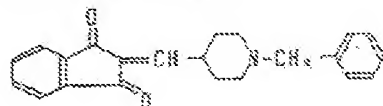
・分子式: $C_{23}H_{23}NO_3$

・ $^1H-NMR(CDCl_3)$ δ :

1.23(3H, t), 1.41~2.90(11H, m), 3.84(3H, s), 3.88(3H, s), 4.10(2H, q), 6.60(1H, s), 6.97(1H, s), 7.03(1H, s)

実施例 3.4

1-ベンジル-4-[(1,3-インダンジオン)-
2-イル]メチルピペリジン



無水THF 3ml中にジイソプロピルアミン
0.17mlを加え、さらに0℃にて1.8M-N-ブチ
ルリチウムヘキサン溶液0.75mlを加えた。0℃
にて10分間攪拌した後、-78℃まで冷却し、1,
3-インダンジオン0.18gの無水THF 8ml溶
液とヘキサメチルホスホルアミド0.21mlを加え
た。-78℃にて15分間攪拌した後、1-ベンジ
ル-4-ピペリジンカルボアルデヒド0.55gの

無水THF 3ml溶液を加えた。室温まで徐々に昇温し、さらに室温にて一晩攪拌した後、塩化メチレンで希釈し、飽和食塩水にて洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残液を塩化メチレン-1PEから再結晶化し、次の物性を有する標題化合物0.12g (収率29%)を得た。

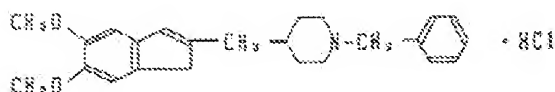
・融点(℃): 173 ~ 174 (分解)

・元素分析値: $C_{22}H_{22}NO_2$ として

	C	H	N
理論値(%)	79.73	6.39	4.23
実測値(%)	79.43	6.20	4.31

実施例 3.5

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシインデン)-1-イル]メチルピペリジン・塩酸塩



1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノール)-2-イル]メチルピペリジ

にて10分間攪拌した後、-78℃まで冷却し、5,6-ジメトキシ-1-インダノール0.29gの無水THF 5ml溶液とヘキサメチルホスホルアミド0.35mlを加えた。-78℃にて15分間攪拌した後、3-(1-ベンジル-4-ピペリジン)プロピオンアルデヒド0.50gの無水THF 5ml溶液を加えた。室温まで徐々に昇温し、さらに室温にて3時間攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水にて洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残液をシリカゲルカラムにて精製し、常法により塩酸塩とし、標題化合物0.55g (収率81%)を油状物質として得た。

・分子式: $C_{28}H_{32}NO_2 \cdot HCl$

・ 1H -NMR($CDCl_3$) δ :

1.10~3.00(12H, m), 3.45(2H, s), 3.50(2H, s), 3.90(3H, s), 2.95(3H, s), 6.58~7.20(3H, m), 7.27(5H, s)

実施例 3.7

1-ベンジル-4-[(3-[(5,6-ジメトキシ

ン)0.24gを塩化メチレン 5mlに溶解し、10%塩酸-酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮した。得られた残液を塩化メチレン-1PEから再結晶化し、次の物性を有する標題化合物0.24g (収率95%)を得た。

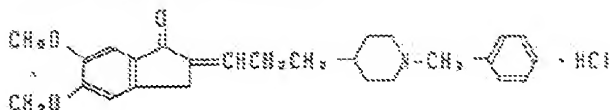
・融点(℃): 216 ~ 217 (分解)

・元素分析値: $C_{28}H_{32}NO_2 \cdot HCl$ として

	C	H	N
理論値(%)	72.07	7.56	3.50
実測値(%)	71.82	7.53	3.33

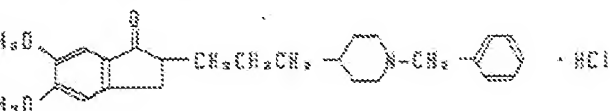
実施例 3.8

1-ベンジル-4-[(3-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノール)-2-イル]イリダニル)]-プロピルピペリジン・塩酸塩



無水THF 5ml中にジイソプロピルアミン0.31mlを加え、さらに0℃にて1.6M n-ブチルリチウムヘキサン溶液1.39mlを加えた。0℃

にて10分間攪拌した後、-78℃まで冷却し、5,6-ジメトキシ-1-インダノール0.29gの無水THF 5ml溶液とヘキサメチルホスホルアミド0.35mlを加えた。-78℃にて15分間攪拌した後、3-(1-ベンジル-4-ピペリジン)プロピオンアルデヒド0.50gの無水THF 5ml溶液を加えた。室温まで徐々に昇温し、さらに室温にて3時間攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水にて洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残液をシリカゲルカラムにて精製し、常法により塩酸塩とし、標題化合物0.55g (収率81%)を油状物質として得た。



1-ベンジル-4-[(3-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノール)-2-イル]イリダニル)]プロピルピペリジン0.40gをTHF 15mlに溶解し、10%パラジウム炭素0.1gを加えた。室温常圧にて2時間水素添加した後、触媒を濾別し、濾液を減圧濃縮した。得られた残液をシリカゲルカラムにて精製し、常法により塩酸塩とし、標題化合物0.27g (収率84%)を油状物質として得た。

・分子式: $C_{28}H_{32}NO_2 \cdot HCl$

・ 1H -NMR($CDCl_3$) δ :

1.00~2.30(16H, m), 3.38, 3.43 (total 2H, each s), 3.85(3H, s), 3.90(3H, s), 6.77, 6.83 (total 1H, each s), 7.05, 7.10 (total 1H, each s), 7.18, 7.20 (total 5H, each s)

実施例 38～42

実施例 1～37と同様にして合成した化合物
を表4～9に示す。

表 4

実施例	構 造 式	物 理 化 学 値 数 (融点、元素分析値、NMR など)												
38		融点 (℃) : 247～248 (分解) 元素分析値 ($C_{22}H_{23}NO_3 \cdot HCl$ として) <table> <tr> <th></th> <th>C</th> <th>H</th> <th>N</th> </tr> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>64.73</td> <td>7.02</td> <td>6.58</td> </tr> <tr> <td>実測値 (%)</td> <td>64.70</td> <td>7.00</td> <td>6.55</td> </tr> </table>		C	H	N	理論値 (%)	64.73	7.02	6.58	実測値 (%)	64.70	7.00	6.55
	C	H	N											
理論値 (%)	64.73	7.02	6.58											
実測値 (%)	64.70	7.00	6.55											
39		融点 (℃) : 136～137 元素分析値 ($C_{22}H_{23}NO_3 \cdot HCl$ として) <table> <tr> <th></th> <th>C</th> <th>H</th> <th>N</th> </tr> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>71.24</td> <td>7.00</td> <td>6.58</td> </tr> <tr> <td>実測値 (%)</td> <td>71.25</td> <td>7.00</td> <td>6.58</td> </tr> </table>		C	H	N	理論値 (%)	71.24	7.00	6.58	実測値 (%)	71.25	7.00	6.58
	C	H	N											
理論値 (%)	71.24	7.00	6.58											
実測値 (%)	71.25	7.00	6.58											
40		融点 (℃) : 203～204 (分解) 元素分析値 ($C_{22}H_{23}NO_3 \cdot HCl$ として) <table> <tr> <th></th> <th>C</th> <th>H</th> <th>N</th> </tr> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>71.24</td> <td>7.00</td> <td>6.58</td> </tr> <tr> <td>実測値 (%)</td> <td>71.25</td> <td>7.00</td> <td>6.58</td> </tr> </table>		C	H	N	理論値 (%)	71.24	7.00	6.58	実測値 (%)	71.25	7.00	6.58
	C	H	N											
理論値 (%)	71.24	7.00	6.58											
実測値 (%)	71.25	7.00	6.58											
41		$^1H-NMR (CDCl_3)$ δ ; 7.15 (d, 2H, H_{ar}), 6.88 (d, 2H, H_{ar}), 6.81 (CH, s), 6.65 (CH, s), 6.55 (CH, s), 6.25 (CH, s), 6.42 (2H, s), 7.25 (CH, s) 分子式 : $C_{22}H_{23}NO_3 \cdot HCl$												
42		$^1H-NMR (CDCl_3)$ δ ; 7.15 (d, 2H, H_{ar}), 6.88 (d, 2H, s), 6.81 (CH, s), 6.65 (CH, s), 6.55 (CH, s), 6.42 (2H, s), 7.25 (CH, s) 分子式 : $C_{22}H_{23}NO_3 \cdot HCl$												

表 4 (続 き)

実施例	化 学 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)																				
43		融点 (°C) : 201~202 (分解) 元素分析値 (C ₂₅ H ₂₇ NO ₃ · HCl) として <table> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>C</td> <td>66.83</td> <td>H</td> <td>5.29</td> </tr> <tr> <td>実測値 (%)</td> <td>C</td> <td>66.14</td> <td>H</td> <td>5.29</td> </tr> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>N</td> <td>2.88</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>実測値 (%)</td> <td>N</td> <td>2.88</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	理論値 (%)	C	66.83	H	5.29	実測値 (%)	C	66.14	H	5.29	理論値 (%)	N	2.88			実測値 (%)	N	2.88		
理論値 (%)	C	66.83	H	5.29																		
実測値 (%)	C	66.14	H	5.29																		
理論値 (%)	N	2.88																				
実測値 (%)	N	2.88																				
44		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.10~3.40 (11H, s), 3.50 (2H, s), 3.85 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.25 (1H, s), 6.81 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.22 (5H, s) 分子式 : C ₂₅ H ₂₇ NO ₄																				
45		融点 (°C) : 225~226 (分解) 元素分析値 (C ₂₅ H ₂₇ NO ₃ · HCl) として <table> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>C</td> <td>66.83</td> <td>H</td> <td>5.29</td> </tr> <tr> <td>実測値 (%)</td> <td>C</td> <td>66.14</td> <td>H</td> <td>5.29</td> </tr> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>N</td> <td>2.88</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>実測値 (%)</td> <td>N</td> <td>2.88</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	理論値 (%)	C	66.83	H	5.29	実測値 (%)	C	66.14	H	5.29	理論値 (%)	N	2.88			実測値 (%)	N	2.88		
理論値 (%)	C	66.83	H	5.29																		
実測値 (%)	C	66.14	H	5.29																		
理論値 (%)	N	2.88																				
実測値 (%)	N	2.88																				
46		融点 (°C) : 185~175 (分解) 元素分析値 (C ₂₅ H ₂₇ NO ₃ · HCl) として <table> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>C</td> <td>66.83</td> <td>H</td> <td>5.29</td> </tr> <tr> <td>実測値 (%)</td> <td>C</td> <td>66.14</td> <td>H</td> <td>5.29</td> </tr> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>N</td> <td>2.88</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>実測値 (%)</td> <td>N</td> <td>2.88</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	理論値 (%)	C	66.83	H	5.29	実測値 (%)	C	66.14	H	5.29	理論値 (%)	N	2.88			実測値 (%)	N	2.88		
理論値 (%)	C	66.83	H	5.29																		
実測値 (%)	C	66.14	H	5.29																		
理論値 (%)	N	2.88																				
実測値 (%)	N	2.88																				
47		融点 (°C) : 120~123 元素分析値 (C ₂₅ H ₂₇ NO ₃ · HCl) として <table> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>C</td> <td>66.83</td> <td>H</td> <td>5.29</td> </tr> <tr> <td>実測値 (%)</td> <td>C</td> <td>66.14</td> <td>H</td> <td>5.29</td> </tr> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>N</td> <td>2.88</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>実測値 (%)</td> <td>N</td> <td>2.88</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	理論値 (%)	C	66.83	H	5.29	実測値 (%)	C	66.14	H	5.29	理論値 (%)	N	2.88			実測値 (%)	N	2.88		
理論値 (%)	C	66.83	H	5.29																		
実測値 (%)	C	66.14	H	5.29																		
理論値 (%)	N	2.88																				
実測値 (%)	N	2.88																				

表 4 (続 き)

実施例	化 学 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)																
43		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.10~3.40 (11H, s), 3.50 (2H, s), 3.85 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.25 (1H, s), 6.81 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.22 (5H, s) 分子式 : C ₂₅ H ₂₇ NO ₃ · HCl																
48		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.10~3.40 (11H, s), 3.50 (2H, s), 3.85 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.25 (1H, s), 6.81 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.22 (5H, s) 分子式 : C ₂₅ H ₂₇ NO ₃ · HCl																
50		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.14~3.04 (11H, s), 3.40 (2H, s), 3.81 (3H, s), 3.77 (3H, s), 6.83 (1H, s), 6.82 (1H, s), 7.22 (5H, s) 分子式 : C ₂₅ H ₂₇ NO ₄ · C ₂ H ₅ O ₂																
51		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.10~3.40 (11H, s), 3.50 (2H, s), 3.85 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.25 (1H, s), 6.81 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.22 (5H, s) 分子式 : C ₂₅ H ₂₇ NO ₃ · HCl																
52		融点 (°C) : 149~150 元素分析値 (C ₂₅ H ₂₇ NO ₃ · HCl) として <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>C</th><th>H</th><th>N</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>理論値 (%)</td><td>73.82</td><td>7.68</td><td>2.81</td></tr> <tr> <td>実測値 (%)</td><td>71.76</td><td>7.65</td><td>2.80</td></tr> <tr> <td>理論値 (%)</td><td>71.91</td><td>7.68</td><td>2.78</td></tr> </tbody> </table>		C	H	N	理論値 (%)	73.82	7.68	2.81	実測値 (%)	71.76	7.65	2.80	理論値 (%)	71.91	7.68	2.78
	C	H	N															
理論値 (%)	73.82	7.68	2.81															
実測値 (%)	71.76	7.65	2.80															
理論値 (%)	71.91	7.68	2.78															

表 4 (続 表)



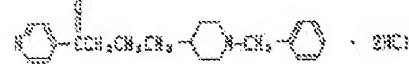
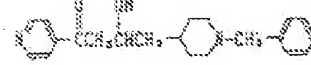

実施例	結 晶 式	物 理 化 学 性 質 (融点、元素分析値、NMR など)																
53	 · HCl	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ : 1.80~2.02(12H, s), 2.50(2H, bd), 3.43(2H, s), 4.60(1H, d), 7.28(5H, s), 7.36(5H, s) 分子式 : C ₂₀ H ₂₅ N · HCl																
54	 · HCl	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ : 1.10~2.13(12H, s), 2.26(2H, s), 2.86(2H, bd), 4.43(2H, s), 6.72~7.07(2H, s), 7.35(5H, s), 7.10~8.00(5H, s) 分子式 : C ₂₂ H ₂₇ N · HCl																
55	 · 2HCl	融点 (°C) : 176~178 元素分析値 (C ₂₁ H ₂₈ N ₂ O · 2HClとして) <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>C</th><th>H</th><th>N</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>理論値 (%)</td><td>63.66</td><td>7.14</td><td>7.09</td></tr> <tr> <td>測定値 (%)</td><td>63.10</td><td>7.43</td><td>6.88</td></tr> <tr> <td>%.H₂O (%)</td><td>62.04</td><td>7.16</td><td>6.95</td></tr> </tbody> </table>		C	H	N	理論値 (%)	63.66	7.14	7.09	測定値 (%)	63.10	7.43	6.88	%.H ₂ O (%)	62.04	7.16	6.95
	C	H	N															
理論値 (%)	63.66	7.14	7.09															
測定値 (%)	63.10	7.43	6.88															
%.H ₂ O (%)	62.04	7.16	6.95															
56		¹ H-NMR(CDCl ₃) δ : 1.05~2.15(12H, s), 2.85(2H, bd), 3.02(2H, s), 3.95(1H, bd), 3.41(2H, s), 4.10~4.41(1H, s), 7.21(5H, s), 7.52(2H, bd), 8.10(2H, bd) 分子式 : C ₂₁ H ₂₇ N ₂ O																
57	 · 2HCl	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ : 1.10~2.10(12H, s), 2.25(2H, bd), 2.85(2H, bd), 3.43(2H, s), 6.59~7.10(2H, s), 7.35(5H, s), 7.56(2H, bd), 8.07(2H, bd) 分子式 : C ₂₂ H ₂₇ N ₂ O · 2HCl																

表 4 (続 表)

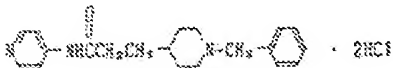


実施例	結 晶 式	物 理 化 学 性 質 (融点、元素分析値、NMR など)												
58	 · 2HCl	融点 (°C) : 240~240.7 元素分析値 (C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O · 2HClとして) <table><tr><td>理論値 (%)</td><td>66.34</td><td>7.38</td><td>11.69</td></tr><tr><td>測定値 (%)</td><td>66.66</td><td>7.68</td><td>11.60</td></tr><tr><td>%.H₂O (%)</td><td>66.05</td><td>7.31</td><td>11.58</td></tr></table>	理論値 (%)	66.34	7.38	11.69	測定値 (%)	66.66	7.68	11.60	%.H ₂ O (%)	66.05	7.31	11.58
理論値 (%)	66.34	7.38	11.69											
測定値 (%)	66.66	7.68	11.60											
%.H ₂ O (%)	66.05	7.31	11.58											
59	 · HCl	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ : 1.80~2.24(12H, s), 2.96(2H, s), 3.44(1H, s), 4.60(1H, s), 7.20~7.58(5H, s), 8.34(2H, s) 分子式 : C ₂₁ H ₂₇ N ₂ O · HCl												
60	 · HCl	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ : 1.12~2.20(12H, s), 2.34(2H, s), 2.74~3.01(2H, s), 3.90(2H, s), 7.29(2H, s), 7.71(2H, s), 8.29(2H, s) 分子式 : C ₂₂ H ₂₉ N · HCl												

表 5

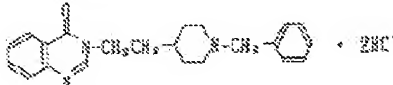
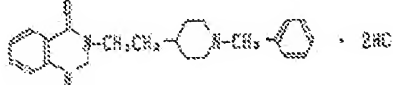
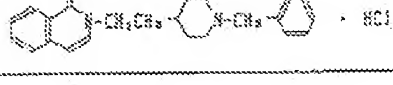
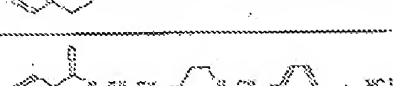

実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)																					
51	 · 2HCl	融点 (°C) : 135~140 (分解) 元素分析値 (C ₂₅ H ₃₀ N ₂ O · 2HCl として) <table> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>C</td> <td>62.36</td> <td>H</td> <td>6.47</td> <td>N</td> <td>10.63</td> </tr> <tr> <td>実測値 (%)</td> <td>C</td> <td>62.12</td> <td>H</td> <td>6.43</td> <td>N</td> <td>10.14</td> </tr> <tr> <td>%H₂O (%)</td> <td></td> <td>29.66</td> <td></td> <td>8.76</td> <td></td> <td>9.23</td> </tr> </table>	理論値 (%)	C	62.36	H	6.47	N	10.63	実測値 (%)	C	62.12	H	6.43	N	10.14	%H ₂ O (%)		29.66		8.76		9.23
理論値 (%)	C	62.36	H	6.47	N	10.63																	
実測値 (%)	C	62.12	H	6.43	N	10.14																	
%H ₂ O (%)		29.66		8.76		9.23																	
52	 · 2HCl	融点 (°C) : 80~82 (分解) 元素分析値 (C ₂₅ H ₃₀ N ₂ O · 2HCl として) <table> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>C</td> <td>62.36</td> <td>H</td> <td>6.47</td> <td>N</td> <td>10.63</td> </tr> <tr> <td>実測値 (%)</td> <td>C</td> <td>62.14</td> <td>H</td> <td>7.15</td> <td>N</td> <td>10.21</td> </tr> <tr> <td>1-H₂O (%)</td> <td></td> <td>60.00</td> <td></td> <td>7.03</td> <td></td> <td>9.54</td> </tr> </table>	理論値 (%)	C	62.36	H	6.47	N	10.63	実測値 (%)	C	62.14	H	7.15	N	10.21	1-H ₂ O (%)		60.00		7.03		9.54
理論値 (%)	C	62.36	H	6.47	N	10.63																	
実測値 (%)	C	62.14	H	7.15	N	10.21																	
1-H ₂ O (%)		60.00		7.03		9.54																	
53	 · HCl	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.1~2.2 (2H, m), 2.7~3.1 (2H, m), 3.50 (2H, s), 4.03 (2H, s), 6.50 (1H, s), 6.9~7.3 (9H, m), 7.41 (1H, s) 分子式 : C ₂₅ H ₃₀ N ₂ O · HCl																					
54	 · HCl	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.1~2.2 (2H, m), 2.7~3.1 (4H, m), 3.4~3.7 (2H, m), 7.0~7.3 (2H, s), 7.06 (1H, s) 分子式 : C ₂₅ H ₃₀ N ₂ O · HCl																					
55	 · HCl	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.10~2.25 (11H, m), 2.27 (2H, s), 2.93 (2H, s), 3.48~3.70 (2H, m), 7.27 (2H, s), 7.28~7.12 (4H, s) 分子式 : C ₂₅ H ₃₀ N ₂ O · HCl																					

表 6 (続 ぎ)

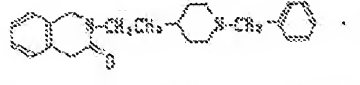

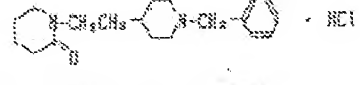
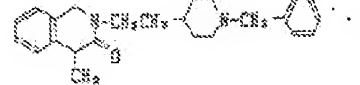
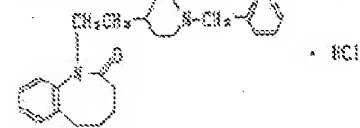
実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
56	 · HCl	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.10~2.25 (2H, m), 2.93 (2H, s), 3.48~3.65 (2H, m), 4.43 (2H, s), 7.00~7.35 (4H, s), 7.31 (2H, s) 分子式 : C ₂₅ H ₃₀ N ₂ O · HCl
57	 · 2HCl	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.10~2.25 (2H, m), 2.22~2.97 (2H, s), 3.43 (2H, s), 3.55 (2H, s), 6.99~7.29 (4H, s), 7.20 (2H, s) 分子式 : C ₂₅ H ₃₀ N ₂ O · 2HCl
58	 · HCl	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.10~2.15 (12H, m), 2.10~2.50 (2H, s), 2.67 (2H, s), 3.33~3.43 (2H, s), 3.46 (2H, s), 7.27 (2H, s) 分子式 : C ₂₅ H ₃₀ N ₂ O · HCl
59	 · HCl	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.10~2.15 (2H, m), 2.46 (2H, s), 2.87 (2H, s), 3.33~3.43 (2H, s), 3.46 (2H, s), 4.40 (2H, s), 7.00~7.35 (4H, s), 7.30 (2H, s) 分子式 : C ₂₅ H ₃₀ N ₂ O · HCl
70	 · HCl	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.26~2.34 (21H, m), 2.44 (2H, s), 7.14~7.25 (2H, s) 分子式 : C ₂₅ H ₃₀ N ₂ O · HCl

表 5 (続 ぎ)

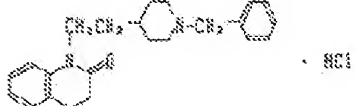
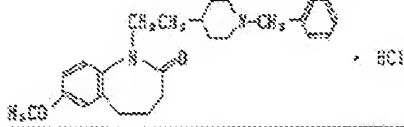
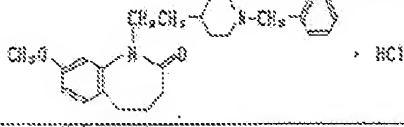
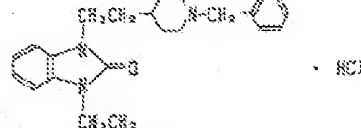
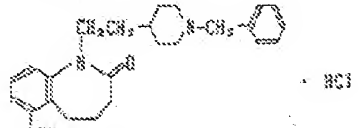
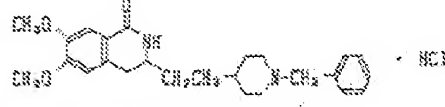
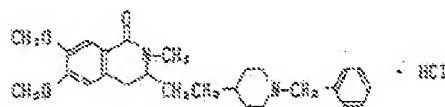
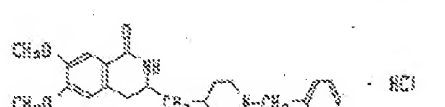
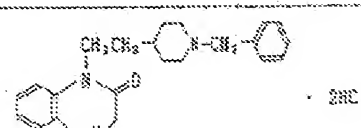
実施例	結 晶 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
71	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44~1.55 (4H, m), 2.96 (2H, bs), 2.56 (2H, s), 7.04~7.10 (8H, m) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$
72	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44~2.55 (4H, m), 2.18 (2H, bs), 2.54~2.98 (4H, s), 3.44 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.84~3.78 (8H, m), 6.64 (1H, s), 7.02 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$
73	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25~2.21 (4H, m), 2.58 (2H, bs), 2.89 (2H, bs), 3.49 (3H, s), 3.75 (3H, s), 6.55~6.75 (2H, s), 7.08 (1H, s), 7.21 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$
74	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38~1.51 (12H, m), 2.85 (2H, s), 5.56 (2H, s), 7.34 (4H, m), 7.68~7.38 (2H, m) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$
75	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32~2.34 (12H, m), 2.84~2.89 (2H, s), 3.55 (2H, s), 4.06 (2H, s), 6.72~6.88 (2H, s), 7.18~ 7.44 (7H, s) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$

表 5 (続 ぎ)

実施例	結 晶 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
76	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10~2.16 (12H, m), 3.50~3.85 (4H, s), 3.65 (2H, s), 3.46~3.89 (12H, s), 6.88 (1H, s), 6.72 (1H, bs), 6.57 (1H, s), 7.26 (2H, s), 7.46 (1H, s) 分子式: $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$
77	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.08~2.18 (12H, m), 2.50~3.85 (4H, s), 3.01 (2H, s), 3.45 (2H, s), 3.45~3.85 (12H, s), 6.86 (2H, s), 6.82 (2H, s), 7.16 (2H, s), 7.26 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$
78	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02~2.13 (12H, m), 2.50~3.85 (4H, s), 3.43 (2H, s), 3.43~3.85 (12H, s), 6.88 (1H, s), 6.82 (1H, s), 6.95~6.82 (2H, s), 7.26 (2H, s), 7.36 (1H, s) 分子式: $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$
79	 $\cdot 2\text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17 (3H, s), 1.10~2.15 (12H, m), 2.84 (2H, s), 2.89 (2H, s), 3.14 (2H, s), 3.51 (2H, s), 3.55 (2H, s), 3.67 (2H, bs), 7.07~7.25 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$

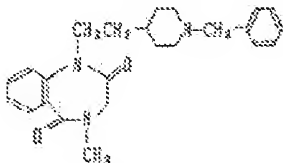
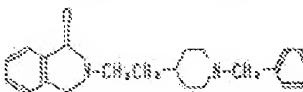
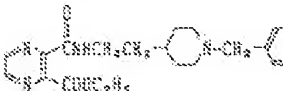
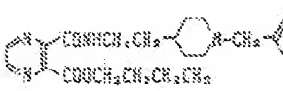
実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
80	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : (ブリーク) 1.01~1.43 (3H, s), 2.75~2.95 (4H, s), 3.46 (2H, s), 3.53~3.74 (2H, s), 3.88~4.20 (2H, s), 6.90~7.23 (3H, s) 分子式: $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$
81	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12~2.13 (4H, s), 2.75~2.95 (2H, s), 3.50 (2H, s), 3.66 (2H, s), 4.12 (2H, s), 7.09~7.23 (3H, s)
82	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05~2.13 (4H, s), 1.42 (2H, s), 2.75~2.95 (2H, s), 3.50 (2H, s), 3.66 (2H, s), 4.12 (2H, s), 7.09~7.23 (3H, s)
83	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, s), 1.04~2.13 (4H, s), 2.68~2.95 (2H, s), 3.46 (2H, s), 3.53~3.74 (2H, s), 3.88~4.20 (2H, s), 6.90~7.23 (3H, s)

表 6 (38 参)

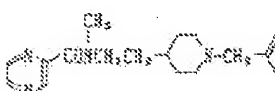
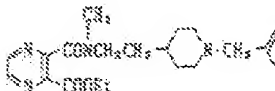
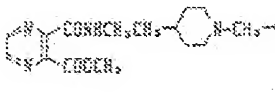
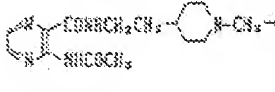
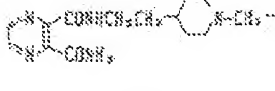
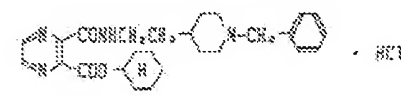
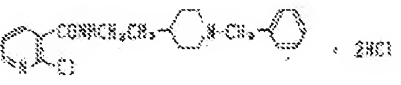
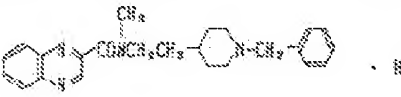
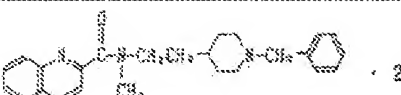
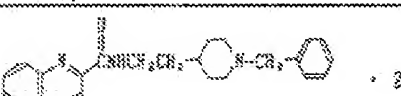
実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
84	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05~2.13 (4H, s), 2.75~2.95 (2H, s), 3.46~3.53 (2H, s), 3.66 (2H, s), 4.12 (2H, s), 6.90~7.23 (3H, s)
85	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.92~2.08 (4H, s), 1.40 (2H, s), 2.64~2.91 (2H, s), 3.43 (2H, s), 3.50 (2H, s), 4.08 (2H, s), 6.86 (3H, s)
86	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05~2.13 (4H, s), 2.75~2.95 (2H, s), 3.46~3.53 (2H, s), 3.66 (2H, s), 4.12 (2H, s), 6.90~7.23 (3H, s)
87	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95~2.13 (4H, s), 2.75 (2H, s), 3.46 (2H, s), 3.53~3.74 (2H, s), 3.88~4.20 (2H, s), 6.90~7.23 (3H, s)
88	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95~2.13 (4H, s), 2.68~2.95 (2H, s), 3.46 (2H, s), 3.53~3.74 (2H, s), 3.88~4.20 (2H, s), 6.90~7.23 (3H, s)

表 6 (続 々)

実施例	結 晶 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
88	 · HCl	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.04~2.24 (9H, s), 2.76~3.00 (2H, s), 3.34~ 3.60 (2H, s), 3.55 (2H, s), 3.64~3.74 (1H, s), 7.10~7.36 (5H, m), 7.43~7.72 (2H, m), 8.54 (1H, s)
89	 · 2HCl	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.00~2.15 (9H, s), 2.76~3.00 (2H, s), 3.24~ 3.50 (2H, s), 3.55 (2H, s), 3.64~3.74 (1H, s), 7.10~7.36 (5H, m), 7.43~7.72 (2H, m), 8.54 (1H, s)
91	 · HCl	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.98~2.15 (9H, s), 2.60~3.00 (2H, s), 3.14 (2H, s), 3.30~3.72 (4H, s), 7.04~7.32 (5H, m), 7.60~ 7.80 (1H, m), 7.84~8.15 (2H, m), 8.05 (1H, s)
92	 · 2HCl	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.00~2.05 (9H, s), 2.56~3.00 (2H, s), 3.05 (2H, s), 3.55 (2H, s), 3.64~3.74 (1H, s), 7.10~7.36 (5H, m), 7.43~7.72 (2H, m), 8.54 (1H, s)
93	 · 2HCl	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.11~2.09 (9H, s), 2.67 (2H, s), 3.20~3.52 (4H, s), 3.55 (2H, s), 3.64~3.74 (1H, s), 7.10~7.36 (5H, m), 7.43~7.72 (2H, m), 8.54 (1H, s)

分子式: C₂₃H₂₇N₃O · 2HCl

表 6 (続 々)

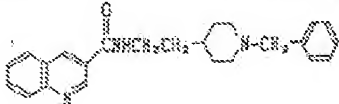
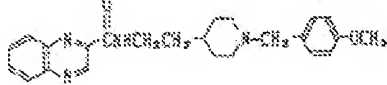
実施例	結 晶 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)												
94	 · 2HCl	融点 (°C) : 157.5 ~ 158.5 元素分析値 (C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O · 2HCl) として <table><tr><td>理論値 (%)</td><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>実測値 (%)</td><td>64.57</td><td>7.05</td><td>9.41</td></tr><tr><td></td><td>64.56</td><td>7.05</td><td>9.41</td></tr></table>	理論値 (%)	C	H	N	実測値 (%)	64.57	7.05	9.41		64.56	7.05	9.41
理論値 (%)	C	H	N											
実測値 (%)	64.57	7.05	9.41											
	64.56	7.05	9.41											
95	 · HCl	融点 (°C) : 174 ~ 175.5 元素分析値 (C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O · HCl) として <table><tr><td>理論値 (%)</td><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>実測値 (%)</td><td>64.57</td><td>7.05</td><td>9.41</td></tr><tr><td></td><td>64.56</td><td>7.05</td><td>9.41</td></tr></table>	理論値 (%)	C	H	N	実測値 (%)	64.57	7.05	9.41		64.56	7.05	9.41
理論値 (%)	C	H	N											
実測値 (%)	64.57	7.05	9.41											
	64.56	7.05	9.41											

表 7 (続 ぎ)

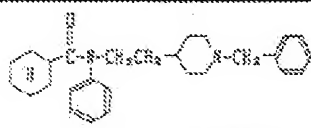
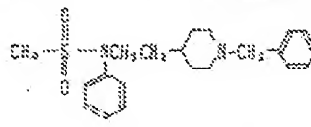
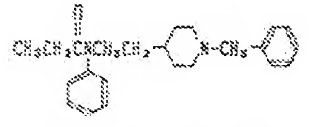
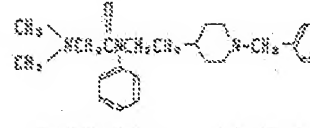
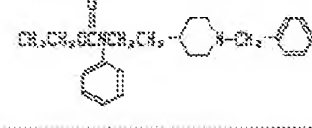
実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
106	 · HCl	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.98~2.26 (2H, m), 2.45 (2H, dd), 1.48 (2H, s), 2.62 (2H, dd), 6.98 ~7.40 (9H, m) 分子式: $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
107	 · HCl	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90~1.10 (3H, m), 2.66~2.92 (2H, m), 2.83 (2H, s), 3.47 (2H, s), 3.52~3.92 (2H, m), 7.26~7.43 (5H, m) 分子式: $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
108	 · HCl	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02 (3H, t), 1.10~2.08 (4H, m), 1.58 (2H, s), 2.89 (2H, dd), 3.43 (2H, s), 3.55 ~3.80 (2H, m), 6.97~7.40 (9H, m), 7.20 (3H, s) 分子式: $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
109	 · 2HCl	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.0 ~1.1 (3H, m), 2.18 (2H, s), 2.6~2.9 (4H, m), 2.98 (2H, s), 3.4 ~3.9 (2H, m), 6.9~7.6 (10H, m) 分子式: $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl}$
110	 · HCl	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17 (3H, t), 1.1 ~1.1 (3H, m), 2.6~2.9 (4H, m), 3.45 (2H, s), 3.4 ~3.9 (2H, m), 6.98 (2H, s), 7.12 (10H, s) 分子式: $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$

表 7 (続 ぎ)

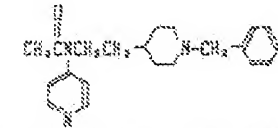
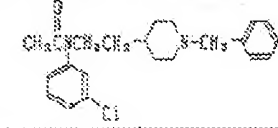
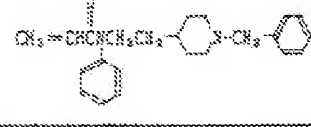
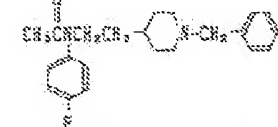
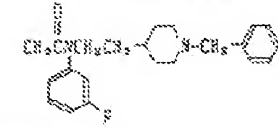
実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
111		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24~1.81 (3H, m), 2.0 (3H, s), 2.82 ~2.98 (2H, s), 3.54 (2H, s), 3.80 (2H, s), 7.18 (2H, dd), 7.36 (5H, s), 8.70 (2H, dd) 分子式: $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$
112	 · HCl	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.83 (3H, s), 1.0 ~1.2 (3H, m), 2.6~2.9 (2H, m), 3.43 (2H, s), 3.66 (2H, s), 6.8 ~7.4 (9H, s) 分子式: $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{OCl} \cdot \text{HCl}$
113	 · HCl	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16~2.06 (3H, m), 2.83 (2H, dd), 3.47 (2H, s), 3.78 (2H, dd), 3.42 (1H, dd), 5.00 (1H, dd), 6.20 (1H, dd), 6.99 ~7.40 (10H, s) 分子式: $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
114	 · HCl	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14~2.03 (12H, m), 2.83 (2H, dd), 3.44 (2H, s), 3.64 (2H, dd), 7.09 (2H, s), 7.09 (2H, s), 7.32 (5H, s) 分子式: $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
115	 · HCl	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15~1.95 (12H, m), 2.84 (2H, dd), 3.45 (2H, s), 3.67 (2H, dd), 6.75 ~7.07 (3H, m), 7.23 (5H, s) 分子式: $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$

表 7 (続 命)

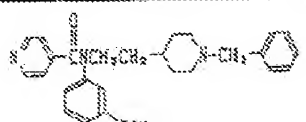
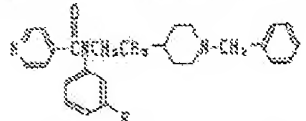
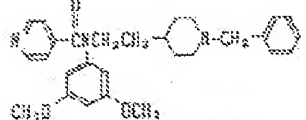
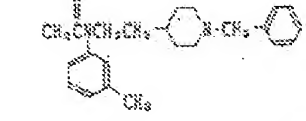
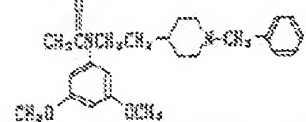
実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
115	 $\cdot 2\text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.1~2.1(8H, m), 2.6~3.0(2H, s), 3.43(2H, s), 3.53(2H, s), 3.6~3.7(2H, m), 6.9~7.3(8H, m), 7.34(2H, d) 分子式: $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$
117	 $\cdot 2\text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.1~2.1(8H, m), 2.6~3.0(2H, s), 3.41(2H, s), 3.53(2H, s), 6.8~7.3(8H, m), 7.22(2H, d), 8.17(2H, d) 分子式: $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_3 \cdot 2\text{HCl}$
118	 $\cdot 2\text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.1~2.1(8H, m), 2.6~3.0(2H, s), 3.43(2H, s), 3.57(2H, s), 3.63(2H, m), 6.9~7.3(8H, m), 7.0 ~7.4(2H, m), 8.35(2H, d) 分子式: $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$
119	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.77(3H, s), 1.9~2.1(8H, m), 2.22(2H, s), 2.6 ~2.8(2H, s), 3.46(2H, s), 3.53(2H, m), 6.7~7.3 (8H, m) 分子式: $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3 \cdot \text{HCl}$
120	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.1~2.1(8H, m), 2.2(2H, s), 2.6~3.0(2H, s), 3.43(2H, s), 3.53(2H, m), 3.75(2H, s), 6.20(2H, d), 6.35(2H, d), 7.18(2H, d) 分子式: $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$

表 7 (続 命)

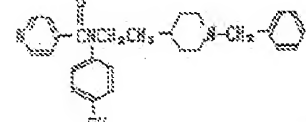
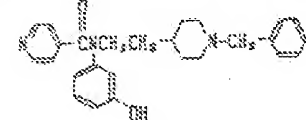
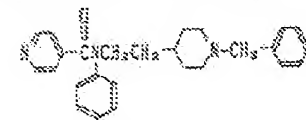
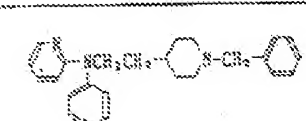
実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
121	 $\cdot 2\text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.1~2.1(8H, m), 2.6~3.0(2H, s), 3.50(2H, s), 3.63(2H, s), 6.53(2H, d), 7.04(2H, d), 7.19 (2H, s), 8.28(2H, d) 分子式: $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$
122	 $\cdot 2\text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.07~2.34(8H, m), 2.99(2H, s), 3.62(2H, s), 3.81(2H, s), 6.31~6.58(2H, s), 6.84~7.11 (2H, m), 7.25(2H, s), 8.31(2H, s) 分子式: $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$
123	 $\cdot 2\text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.1~2.1(8H, m), 2.6~3.0(2H, s), 3.44(2H, s), 3.66(2H, s), 3.85(2H, s), 6.78(4H, d), 7.02 (2H, d), 7.23(2H, s), 8.37(2H, d) 分子式: $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$
124	 $\cdot 2\text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.23(1H, m), 8.03(1H, m), 1.2~1.53(8H, m), 7.63~7.81(2H, d), 3.4(2H, s), 3.55(2H, m), 6.25~6.56(2H, m) 分子式: $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3 \cdot 2\text{HCl}$

表 8

実施例	構造式	物理化学恒数 (融点、元素分析値、NMR など)
126		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.80~2.12 (2H, m), 2.32~2.54 (3H, m), 7.06~7.52 (10H, m) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
128		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.08~2.10 (3H, m), 2.80~2.92 (2H, d), 3.00 (3H, s), 3.24~3.50 (4H, m), 3.80 (2H, d), 7.21~7.28 (7H, m) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O} \cdot 2\text{HCl}$
127		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.0~2.1 (3H, m), 2.31 (3H, s), 2.5~2.1 (3H, m), 3.1~3.6 (4H, m), 7.0~7.4 (10H, m) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
128		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.0~2.1 (3H, m), 2.7~2.9 (3H, m), 3.25 (2H, m), 3.50 (2H, m), 3.81 (2H, m), 7.25 (1H, s), 7.3~7.7 (3H, m), 8.00 (1H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$
129		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : (フーリエ変換) 1.10~2.00 (7H, m), 2.10~2.32 (3H, m), 2.95 (2H, m), 3.20~3.52 (4H, m), 4.08~4.16 (2H, d), 7.35~7.70 (10H, m) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
130		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20~2.05 (3H, m), 2.30~2.92 (3H, d), 3.12 (3H, m), 3.45~3.64 (4H, m), 5.42 (1H, d), 7.00 (1H, d), 7.28~7.45 (9H, m) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$

表 8 (続 き)

実施例	構造式	物理化学恒数 (融点、元素分析値、NMR など)
131		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00~2.06 (3H, m), 2.71~2.97 (3H, m), 3.18~3.54 (2H, m), 7.19~7.55 (10H, m) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
132		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.1~2.1 (7H, m), 2.8~3.00 (2H, m), 3.05~3.15 (2H, m), 3.49 (2H, m), 5.1 (1H, s), 7.0~7.5 (10H, m) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$
133		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00~2.06 (20H, m), 7.22 (5H, br), 7.37 (5H, s) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
134		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39~2.24 (9H, m), 2.25 (2H, br), 3.32~3.50 (4H, m), 5.08~5.28 (2H, m), 7.20~7.52 (9H, m) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$
135		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.1~2.3 (3H, m), 2.8~3.1 (2H, m), 3.50 (4H, m), 7.00 (10H, s) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
136		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : (フーリエ変換) 1.20~2.16 (9H, m), 2.64~3.0 (2H, br), 3.46 (2H, m), 3.38~3.53 (2H, m), 3.80 (2H, m), 5.50 (1H, br), 5.50~5.60 (2H, d), 7.16~7.40 (9H, m) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$

表 3 (続 き)

実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
137		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : (7.8-7.6) 1.12-1.15 (9H, s), 2.75-2.8 (2H, m), 3.32-3.50 (2H, m), 3.82 (3H, s), 6.32-7.40 (5H, m), 8.25 (1H, s), 14.0 (1H, s) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$
138		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.1-2.2 (9H, m), 2.7-3.0 (2H, m), 3.1-3.4 (2H, m), 3.46 (2H, s), 4.90 (1H), 6.9-7.4 (10H, m) 分子式: $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$
139		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.1-2.2 (9H, m), 2.7-3.0 (2H, m), 3.1-3.4 (2H, m), 3.55 (2H, s), 5.9 (1H), 7.35 (10H, s) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O} \cdot \text{HCl}$
140		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.1-2.2 (9H, m), 2.7-3.0 (2H, m), 3.2-3.4 (2H, m), 4.40 (2H, s), 5.5 (1H), 6.35 (1H, s), 7.1-7.5 (11H, m) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O} \cdot \text{HCl}$
141		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : (7.8-7.6) 1.1-2.2 (9H, m), 2.9-3.0 (2H, m), 3.44 (2H, s), 4.35-4.5 (2H, m), 4.95 (2H, s), 6.3-7.35 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$

表 3 (続 き)

実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
142		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.1-2.2 (9H, m), 2.3-2.7 (4H, m), 2.7-3.0 (2H, m), 3.0-3.5 (2H, m), 4.1 (1H), 7.6-7.7 (11H, m) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O} \cdot \text{HCl}$
143		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17 (9H, s), 1.2-2.1 (9H, m), 3.17 (2H, s), 3.7-4.0 (2H, m), 4.44 (2H, s), 5.2 (1H), 7.21 (5H, s) 分子式: $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O} \cdot \text{HCl}$
144		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.1-2.0 (12H, m), 2.9-3.0 (2H, m), 3.0-3.3 (2H, m), 3.41 (2H, s), 3.5-3.7 (1H, m), 7.2 (10H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O} \cdot \text{HCl}$
145		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90-2.10 (9H, m), 2.78 (2H, s), 3.00-3.70 (2H, m), 3.44 (2H, s), 4.40-4.65 (2H, m), 7.27 (10H, s), 7.38 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O} \cdot \text{HCl}$
146		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.0-2.1 (9H, m), 2.7-3.0 (2H, m), 3.44 (2H, s), 4.36 (2H, s), 7.0-7.7 (9H, m), 7.8-8.2 (2H, m) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$

表 8 (続き)

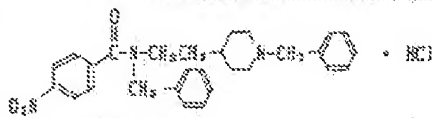
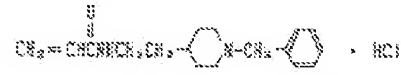
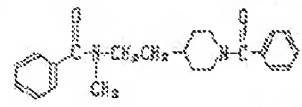
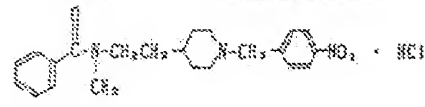
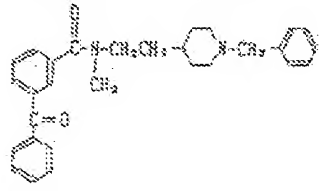
実施例	構造式	物理化学常数 (融点、元素分析値、NMR など)
147		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.66~8.86(2H, m), 7.56~7.65(4H, m), 7.38(2H, s), 7.28(2H, s), 4.63(1H, s), 7.00~7.25(12H, m), 3.10(2H, m) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$
148		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.66~8.86(2H, m), 7.56~7.65(4H, m), 7.38(2H, s), 7.28(2H, s), 4.63(1H, s), 7.00~7.25(12H, m), 3.10(2H, m) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$
149		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.66~8.86(2H, m), 7.56~7.65(4H, m), 7.38(2H, s), 7.28(2H, s), 4.63(1H, s), 7.00~7.25(12H, m), 3.10(2H, m) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$
150		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.66~8.86(2H, m), 7.56~7.65(4H, m), 7.38(2H, s), 7.28(2H, s), 4.63(1H, s), 7.00~7.25(12H, m), 3.10(2H, m) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$
151		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.66~8.86(2H, m), 7.56~7.65(4H, m), 7.38(2H, s), 7.28(2H, s), 4.63(1H, s), 7.00~7.25(12H, m), 3.10(2H, m) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$

表 9 (続き)

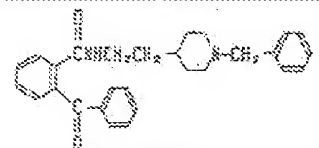
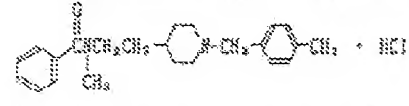
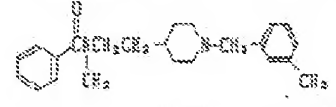
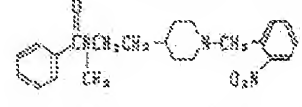
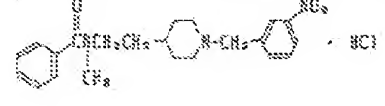
実施例	構造式	物理化学常数 (融点、元素分析値、NMR など)
152		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.66~8.86(2H, m), 7.56~7.65(4H, m), 7.38(2H, s), 7.28(2H, s), 4.63(1H, s), 7.00~7.25(12H, m), 3.10(2H, m) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$
153		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.66~8.86(2H, m), 7.56~7.65(4H, m), 7.38(2H, s), 7.28(2H, s), 4.63(1H, s), 7.00~7.25(12H, m), 3.10(2H, m) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$
154		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.66~8.86(2H, m), 7.56~7.65(4H, m), 7.38(2H, s), 7.28(2H, s), 4.63(1H, s), 7.00~7.25(12H, m), 3.10(2H, m) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$
155		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.66~8.86(2H, m), 7.56~7.65(4H, m), 7.38(2H, s), 7.28(2H, s), 4.63(1H, s), 7.00~7.25(12H, m), 3.10(2H, m) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$
156		融点 (°C): 216~217 (分解) 元素分析値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ として) 理論値 (%) 実測値 (%)

表 2 (続き)


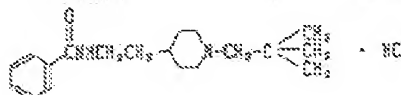
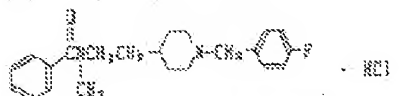
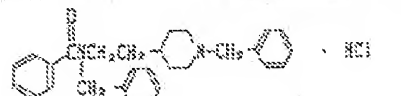
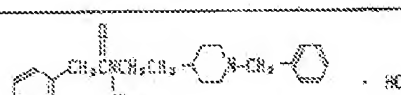
実施例	構造式	物理化学常数 (融点、元素分析値、NMR など)
157		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.82 (3H, s), 1.02~2.28 (9H, m), 2.60~3.60 (9H, m), 7.28 (5H, s) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
158		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.85 (3H, s), 1.16~2.28 (9H, m), 2.76 (2H, dd), 3.42 (2H, d), 7.38 (2H, s), 7.77 (3H, dd) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
159		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.0~2.2 (9H, m), 1.6~2.1 (5H, m), 2.2~2.6 (4H, m), 6.8~7.7 (5H, m) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
160		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.08~2.02 (9H, m), 2.08, 2.12 (total 3H, each m), 2.82 (2H, dd), 3.09~3.43 (2H, m), 3.44 (2H, s), 4.47, 4.56 (total 3H, each m), 7.30 (10H, s) 分子式: $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
161		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.08~2.03 (9H, m), 2.78 (2H, dd), 2.88 (3H, s), 3.16~3.43 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.77 (2H, s), 7.22 (10H, s) 分子式: $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$

表 3 (続き)

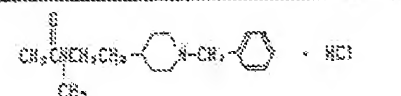
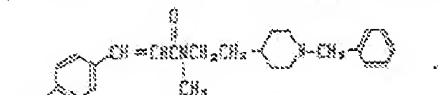
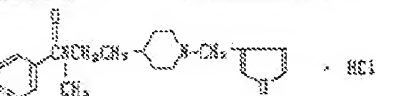
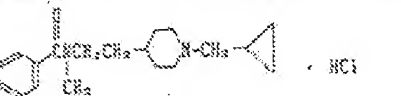
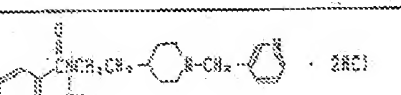
実施例	構造式	物理化学常数 (融点、元素分析値、NMR など)
162		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00~2.00 (9H, m), 2.03 (3H, s), 2.86 (2H, dd), 2.88, 2.91 (total 3H, each s), 3.05~3.46 (2H, m), 3.43 (3H, s), 7.20 (5H, s) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
163		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.1~2.7 (9H, m), 2.6~3.2 (5H, m), 3.2~3.6 (4H, m), 6.8~7.7 (5H, m), 7.3 (2H, s), 7.5~7.8 (2H, m), 8.24 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$
164		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00~2.08 (10H, m), 2.72~3.06 (5H, m), 3.33 (2H, dd), 6.16 (1H, br), 7.07 (3H, br) 分子式: $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$
165		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.85 (3H, s), 0.96 (2H, m), 0.99~1.23 (10H, m), 3.08 (3H, m), 3.34 (4H, m), 7.45 (5H, s) 分子式: $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
166		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.08~2.02 (9H, m), 2.64~3.00 (5H, m), 3.41 (4H, m), 7.15 (1H, m), 7.21 (5H, s), 7.50 (1H, s), 8.41 (2H, m) 分子式: $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl}$

表 8 (続 命)

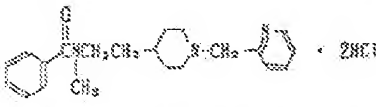
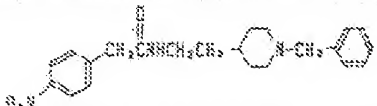
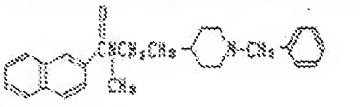
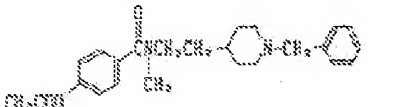
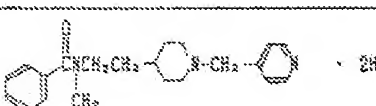
実施例	構 造 式	物 理 化 学 性 質 (融点、元素分析値、NMR など)
167	 · 2HCl	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.04~1.24 (11H, m), 2.04~2.09 (5H, m), 3.58 (2H, m), 7.01 (1H, m), 7.27 (5H, s), 7.58 (2H, m), 8.44 (1H, s) 分子式: C ₂₅ H ₂₇ N ₂ O · 2HCl
168	 · HCl	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.00~2.00 (4H, m), 2.03 (2H, s), 3.24 (2H, m), 4.45 (2H, s), 5.59 (2H, m), 5.55 (1H, s), 7.27 (5H, s), 7.77 (2H, s, ABQ) 分子式: C ₂₂ H ₂₅ N ₂ O ₂ · HCl
169	 · HCl	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.0~2.1 (9H, m), 2.0~2.2 (5H, m), 3.2~3.7 (4H, m), 7.25 (5H, s), 7.5~8.1 (7H, s) 分子式: C ₂₅ H ₂₇ N ₂ O · HCl
170	 · HCl	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.00~2.10 (9H, m), 2.25 (2H, s), 2.81 (2H, s), 2.97 (2H, s), 3.10~3.43 (2H, m), 3.43 (2H, s), 7.25 (4H, ABQ), 7.27 (5H, s) 分子式: C ₂₇ H ₂₉ N ₂ O ₂ · HCl
171	 · 2HCl	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.08~1.92 (9H, m), 2.70~2.95 (5H, m), 3.44 (2H, s), 7.22 (5H, s), 7.38 (5H, s), 8.53 (2H, s) 分子式: C ₂₇ H ₂₉ N ₂ O · 2HCl

表 8 (続 命)

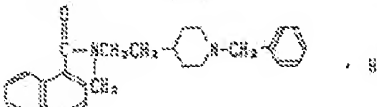
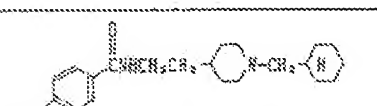
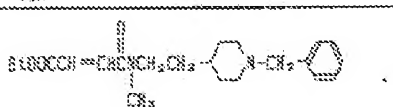
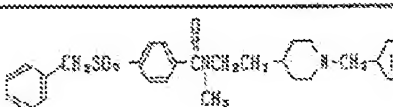
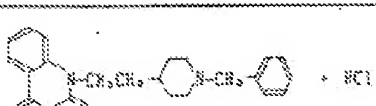
実施例	構 造 式	物 理 化 学 性 質 (融点、元素分析値、NMR など)
172	 · HCl	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.90~1.05 (9H, m), 2.79 (3H, s), 3.00 (2H, s), 3.23 (2H, s), 3.37 (1H, s), 3.40 (1H, s), 7.18~7.60 (9H, m), 7.78 (3H, s) 分子式: C ₂₅ H ₂₇ N ₂ O · HCl
173	 · HCl	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.7~2.2 (20H, m), 2.0~2.2 (4H, s), 3.55 (2H, m), 5.55 (1H, s), 5.92 (2H, s), 8.34 (2H, s) 分子式: C ₂₂ H ₂₅ N ₂ O ₂
174	 · HCl	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.1~2.1 (12H, m), 2.7~3.1 (5H, m), 3.4~3.6 (4H, m), 4.22 (2H, s), 5.7 (1H, s), 7.2~7.4 (5H, s) 分子式: C ₂₇ H ₂₉ N ₂ O ₂ · HCl
175	 · HCl	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.55~2.16 (23H, m), 3.40~3.61 (2H, s), 4.23 (2H, s), 7.15 (5H, s), 8.34 (2H, s), 8.53 (2H, s) 分子式: C ₂₇ H ₂₉ N ₂ O ₂ · HCl
176	 · HCl	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.16~2.12 (9H, m), 2.85 (2H, s), 3.47 (2H, s), 4.35 (2H, s), 7.38~7.74 (12H, m), 8.68 (1H, s), 8.25 (2H, s) 分子式: C ₂₇ H ₂₉ N ₂ O ₂ · HCl

表 8 (続 き)

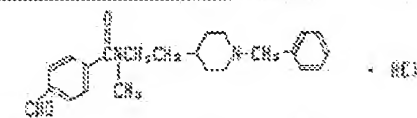
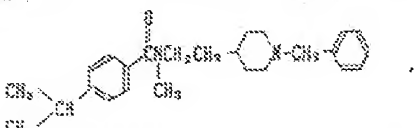
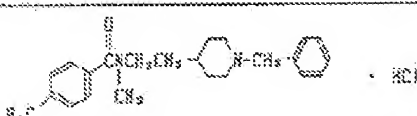
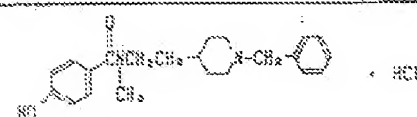
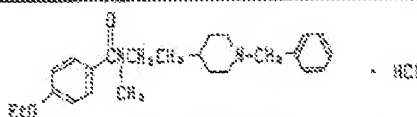
実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
177		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02~1.94 (8H, m), 2.53~3.02 (7H, m), 3.45 (2H, s), 7.21 (2H, s), 7.41 (2H, s), 7.73 (2H, s), 10.6 (1H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$
178		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10~1.98 (15H, m), 2.77~2.98 (6H, m), 3.12~3.46 (4H, m), 7.25 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
179		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00~1.86 (8H, m), 2.53~3.00 (7H, m), 3.45 (2H, s), 6.95 (2H, s), 7.26 (2H, s), 7.35 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
180		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00~2.10 (8H, m), 2.87 (2H, s), 2.95 (2H, s), 3.12~3.60 (2H, m), 3.48 (2H, s), 6.35~7.35 (8H, m), 7.83 (1H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$
181		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10~1.68 (12H, m), 2.20 (2H, s), 2.98 (2H, s), 3.21~3.44 (6H, m), 4.02 (2H, s), 6.34 (2H, s), 7.22 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$

表 8 (続 き)

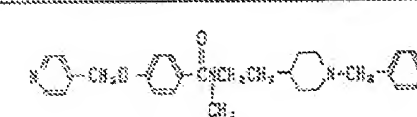
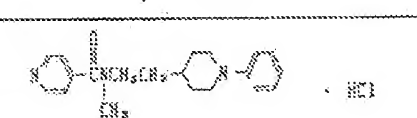
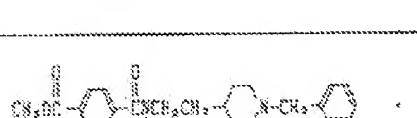
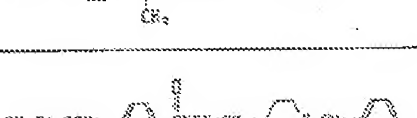
実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
182		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00~2.08 (8H, m), 2.83 (2H, s), 2.94 (2H, s), 3.12~3.60 (2H, m), 3.47 (2H, s), 5.08 (2H, s), 7.15 (4H, ABq), 7.38 (2H, s), 7.94 (2H, ABq)
183		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.04~1.98 (7H, m), 2.20~3.33 (7H, m), 6.60~7.34 (7H, m), 8.67 (2H, s)
184		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90~2.20 (11H, m), 2.50~3.30 (2H, s), 2.25, 3.03 (total 2H, each s), 3.45, 3.55 (total 2H, each s), 3.88 (2H, s), 7.13, 7.21 (total 2H, each s), 7.67 (4H, ABq) 分子式: $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$
185		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90~2.08 (2H, m), 2.70~3.02 (10H, m), 3.20~3.62 (4H, s), 4.50 (2H, s), 7.21~7.35 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$

表 8 (続 合)

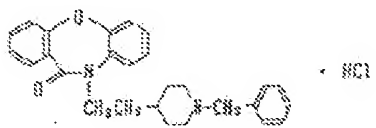
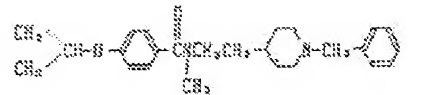
実施例	構造式	物理化学恒数 (融点、元素分析値、NMR など)
186	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.98~2.10 (CH ₂ , s), 2.81 (CH ₂ , s), 3.45 (CH ₂ , s), 6.11 (CH, t), 6.98~7.82 (CH, m), 7.21 (CH ₂ , s) 分子式: $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$
187	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (CH ₃ , s), 1.40 (CH ₂ , s), 1.40~2.20 (CH ₂ , m), 2.81 (CH ₂ , s), 3.00 (CH ₂ , s), 3.20~3.50 (CH ₂ , m), 3.44 (CH ₂ , s), 6.56 (CH, quartet), 7.55 (CH, d), 7.28 (CH ₂ , s) 分子式: $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$

表 9

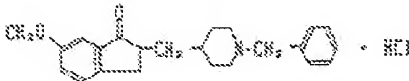
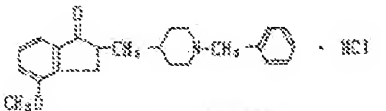
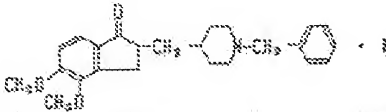
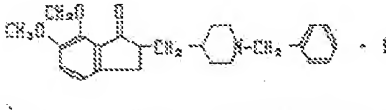
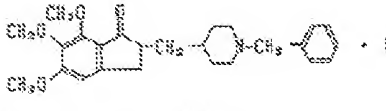
実施例	構造式	物理化学恒数 (融点、元素分析値、NMR など)												
188		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00~2.40 (CH ₂ , m), 3.47 (CH ₂ , s), 3.78 (CH ₂ , s), 6.80~7.50 (CH, m), 7.23 (CH ₂ , s) 分子式: $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$												
189		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05~2.12 (CH ₂ , m), 2.50~3.40 (CH ₂ , m), 3.48 (CH ₂ , s), 3.65 (CH ₂ , s), 6.68 (CH, t), 7.15~7.32 (CH ₂ , m), 7.23 (CH ₂ , s) 分子式: $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$												
190		融点 (°C): 198~200 (分解) 元素分析値 ($\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ として) <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>C</th><th>H</th><th>N</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>理論値 (%)</td><td>65.33</td><td>7.27</td><td>2.67</td></tr> <tr> <td>実測値 (%)</td><td>65.24</td><td>7.10</td><td>2.68</td></tr> </tbody> </table>		C	H	N	理論値 (%)	65.33	7.27	2.67	実測値 (%)	65.24	7.10	2.68
	C	H	N											
理論値 (%)	65.33	7.27	2.67											
実測値 (%)	65.24	7.10	2.68											
191		融点 (°C): 196~198 元素分析値 ($\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ として) <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>C</th><th>H</th><th>N</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>理論値 (%)</td><td>65.33</td><td>7.27</td><td>2.67</td></tr> <tr> <td>実測値 (%)</td><td>65.15</td><td>7.42</td><td>2.47</td></tr> </tbody> </table>		C	H	N	理論値 (%)	65.33	7.27	2.67	実測値 (%)	65.15	7.42	2.47
	C	H	N											
理論値 (%)	65.33	7.27	2.67											
実測値 (%)	65.15	7.42	2.47											
192		融点 (°C): 200~201 元素分析値 ($\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ として) <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>C</th><th>H</th><th>N</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>理論値 (%)</td><td>67.33</td><td>7.23</td><td>2.44</td></tr> <tr> <td>実測値 (%)</td><td>67.10</td><td>7.10</td><td>2.60</td></tr> </tbody> </table>		C	H	N	理論値 (%)	67.33	7.23	2.44	実測値 (%)	67.10	7.10	2.60
	C	H	N											
理論値 (%)	67.33	7.23	2.44											
実測値 (%)	67.10	7.10	2.60											

表 9 (続 命)

実施例	構造式	物理化学恒数 (融点、元素分析値、NMR など)
193		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.06~2.15 (9H, m), 2.55~3.42 (5H, m), 3.48 (2H, d), 7.23 (5H, m), 7.23~7.43 (3H, m) 分子式: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NOF} \cdot \text{HCl}$
194		融点 (°C): 175~177 元素分析値 ($\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO} \cdot \text{HCl}$ として) 理論値 (%) C 74.68 H 7.83 N 2.76 実測値 (%) C 74.77 H 7.84 N 2.76 理論値 (%) C 72.90 H 7.71 N 2.79
195		融点 (°C): 211~213 (分解) 元素分析値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{NO} \cdot \text{HCl}$ として) 理論値 (%) C 74.68 H 7.83 N 2.76 実測値 (%) C 74.68 H 7.84 N 2.76 理論値 (%) C 72.90 H 7.71 N 2.79
196		融点 (°C): 153~154 元素分析値 ($\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$ として) 理論値 (%) C 70.39 H 7.45 N 2.84 実測値 (%) C 70.77 H 7.28 N 2.84
197		融点 (°C): 170~171 (分解) 元素分析値 ($\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$ として) 理論値 (%) C 70.39 H 7.45 N 2.84 実測値 (%) C 70.61 H 7.47 N 2.85

表 9 (続 命)

実施例	構造式	物理化学恒数 (融点、元素分析値、NMR など)
198		融点 (°C): 175~176 元素分析値 ($\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl}$ として) 理論値 (%) C 70.33 H 7.72 N 2.13 実測値 (%) C 70.26 H 7.46 N 2.35
199		融点 (°C): 236~237 (分解) 元素分析値 ($\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl}$ として) 理論値 (%) C 69.03 H 7.55 N 2.50 実測値 (%) C 68.97 H 7.82 N 2.26
200		融点 (°C): 195~196 元素分析値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{NO} \cdot \text{HCl}$ として) 理論値 (%) C 74.68 H 7.83 N 2.76 実測値 (%) C 72.75 H 7.77 N 2.76
201		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10~2.10 (15H, m), 2.60~3.00 (5H, m), 3.41 (2H, d), 7.00~7.85 (4H, m), 7.10 (3H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{NO} \cdot \text{HCl}$
202		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17 (3H, s), 1.12~2.10 (15H, m), 2.50~2.82 (5H, m), 3.41 (2H, d), 3.51 (1H, s), 7.20 (3H, s), 7.30~7.92 (3H, m) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{NO} \cdot \text{HCl}$

表 9 (続 表)

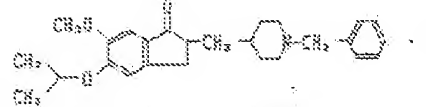
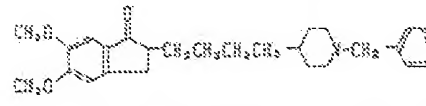
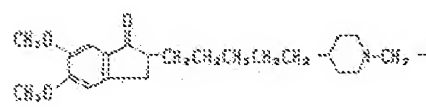
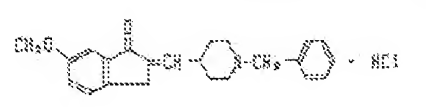
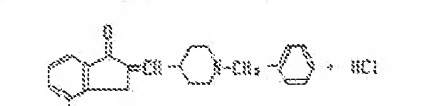
実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)												
263		融点 (℃) : 126~127 元素分析値 (C ₂₄ H ₂₈ NO ₂ · HCl とし) <table> <tr> <td></td> <td>C</td> <td>H</td> <td>N</td> </tr> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>70.21</td> <td>7.72</td> <td>2.15</td> </tr> <tr> <td>実測値 (%)</td> <td>70.41</td> <td>7.63</td> <td>2.15</td> </tr> </table>		C	H	N	理論値 (%)	70.21	7.72	2.15	実測値 (%)	70.41	7.63	2.15
	C	H	N											
理論値 (%)	70.21	7.72	2.15											
実測値 (%)	70.41	7.63	2.15											
264		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.00~1.40 (20H, s), 2.50 (2H, s), 3.00 (2H, s), 3.97 (2H, s), 5.85 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.31 (1H, s) 分子式 : C ₂₄ H ₂₈ NO ₂ · HCl												
265		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.00~1.40 (20H, s), 2.45 (2H, s), 2.85 (2H, s), 3.90 (2H, s), 5.75 (1H, s), 7.02 (1H, s), 7.21 (1H, s) 分子式 : C ₂₄ H ₂₈ NO ₂ · HCl												
266		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.10~2.30 (17H, s), 2.75~3.02 (2H, s), 3.48 (2H, s), 3.55 (2H, s), 3.78 (2H, s), 5.63 (1H, s), 7.02~7.09 (2H, s), 7.21 (1H, s) 分子式 : C ₂₄ H ₂₈ NO ₂ · HCl												
267		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.50~2.51 (17H, s), 2.48, 2.50 (total 2H, each s), 3.83, 3.85 (total 2H, each s), 5.97~7.38 (4H, s), 7.22 (2H, s) 分子式 : C ₂₄ H ₂₈ NO ₂ · HCl												

表 9 (続 表)

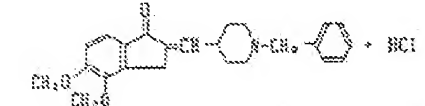
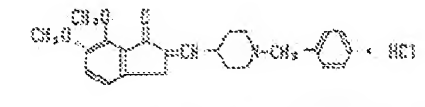
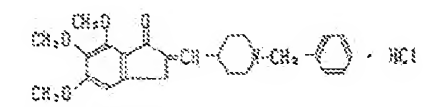
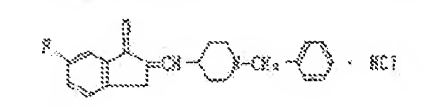
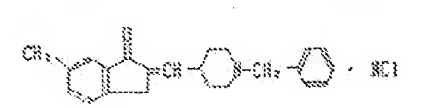
実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
268		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.10~2.30 (17H, s), 2.75~3.02 (2H, s), 3.48 (2H, s), 3.55 (2H, s), 3.78 (2H, s), 5.63 (1H, s), 7.02~7.09 (2H, s), 7.21 (1H, s) 分子式 : C ₂₄ H ₂₈ NO ₂ · HCl
269		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.50~2.51 (17H, s), 2.75~3.02 (2H, s), 3.48 (2H, s), 3.55 (2H, s), 3.78 (2H, s), 5.63 (1H, s), 7.02~7.09 (2H, s), 7.21 (1H, s) 分子式 : C ₂₄ H ₂₈ NO ₂ · HCl
270		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.50~2.51 (17H, s), 2.75~3.02 (2H, s), 3.48 (2H, s), 3.55 (2H, s), 3.78 (2H, s), 5.63 (1H, s), 7.02~7.09 (2H, s), 7.21 (1H, s) 分子式 : C ₂₄ H ₂₈ NO ₂ · HCl
271		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.10~2.30 (17H, s), 2.75~3.02 (2H, s), 3.48 (2H, s), 3.55 (2H, s), 3.78 (2H, s), 5.63 (1H, s), 7.02~7.09 (2H, s), 7.21 (1H, s) 分子式 : C ₂₄ H ₂₈ NO ₂ · HCl
272		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.50~2.51 (17H, s), 2.75~3.02 (2H, s), 3.48 (2H, s), 3.55 (2H, s), 3.78 (2H, s), 5.63 (1H, s), 7.02~7.09 (2H, s), 7.21 (1H, s) 分子式 : C ₂₄ H ₂₈ NO ₂ · HCl

表 5 (続 表)

実施例	構 造 式	物 理 化 学 性 質 (融点、元素分析値、NMR など)
213		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46~2.65 (7H, m), 2.32 (3H, s), 2.77~3.02 (3H, m), 3.49 (2H, s), 6.69 (1H, d), 7.10~7.67 (5H, m) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO} \cdot \text{HCl}$
214		融点 (°C) : 174~175 元素分析値 ($\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}$ として) 理論値 (%) C 79.03 H 7.55 N 3.42 実測値 (%) C 79.12 H 7.47 N 3.45
215		融点 (°C) : 175~176 元素分析値 ($\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}$ として) 理論値 (%) C 79.44 H 7.89 N 3.67 実測値 (%) C 79.04 H 7.87 N 3.77
216		融点 (°C) : 180~181 元素分析値 ($\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO} \cdot \text{HCl}$ として) 理論値 (%) C 78.55 H 7.30 N 3.17 実測値 (%) C 78.32 H 7.05 N 3.07
217		融点 (°C) : 222~230 (分解) 元素分析値 ($\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO} \cdot \text{HCl}$ として) 理論値 (%) C 69.43 H 7.03 N 3.52 実測値 (%) C 67.69 H 6.97 N 3.45 NMR (%) C 67.80 H 6.19 N 3.41

表 6 (続 表)

実施例	構 造 式	物 理 化 学 性 質 (融点、元素分析値、NMR など)
218		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46~2.65 (7H, m), 2.32 (3H, s), 2.77~3.02 (3H, m), 3.49 (2H, s), 6.69 (1H, d), 7.10~7.67 (5H, m) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO} \cdot \text{HCl}$
219		融点 (°C) : 211~212 (分解) 元素分析値 ($\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO} \cdot \text{HCl}$ として) 理論値 (%) C 79.43 H 7.39 N 3.57 実測値 (%) C 79.22 H 7.41 N 3.57
220		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20~2.50 (7H, m), 1.98 (3H, s), 2.70~2.97 (3H, m), 3.46 (2H, s), 6.67 (1H, d), 7.21 (2H, s), 7.21~7.61 (5H, m) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO} \cdot \text{HCl}$
221		融点 (°C) : 170~171 元素分析値 ($\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}$ として) 理論値 (%) C 79.01 H 7.58 N 3.45 実測値 (%) C 79.10 H 7.67 N 3.45
222		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10~2.40 (7H, m), 2.70~2.88 (3H, s), 3.45 (2H, s), 3.45 (2H, s), 3.46 (2H, s), 3.46 (2H, s), 6.68 (1H, d), 6.69 (1H, s), 7.20 (5H, m) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO} \cdot \text{HCl}$

表 9 (続き)

実施例	構造式	物理化学恒数 (融点、元素分析値、NMR など)												
223		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10~2.40 (15H, m), 2.68~2.69 (2H, m), 3.46 (2H, s), 3.50 (2H, s), 3.88 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.48 (1H, tt), 6.83 (1H, s), 7.19 (1H, s), 7.21 (3H, s) 分子式: $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$												
224		融点 (°C) : 120~135 元素分析値 ($\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$ として) <table> <tr> <th></th> <th>C</th> <th>H</th> <th>N</th> </tr> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>70.98</td> <td>6.97</td> <td>2.18</td> </tr> <tr> <td>実測値 (%)</td> <td>70.81</td> <td>6.92</td> <td>2.16</td> </tr> </table>		C	H	N	理論値 (%)	70.98	6.97	2.18	実測値 (%)	70.81	6.92	2.16
	C	H	N											
理論値 (%)	70.98	6.97	2.18											
実測値 (%)	70.81	6.92	2.16											
225		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10~2.50 (16H, m), 2.87 (2H, s), 3.93 (3H, s), 6.80 (1H, s), 7.09~7.25 (8H, m) 分子式: $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$												
226		融点 (°C) : 186~188 (分解) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15~2.19 (14H, m), 2.65~2.75 (2H, m), 2.26~3.23 (5H, m), 3.92 (3H, s), 1.80 (3H, s), 6.82 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.26~7.60 (3H, s) 分子式: $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_3$												
227		融点 (°C) : 220~221 元素分析値 ($\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$ として) <table> <tr> <th></th> <th>C</th> <th>H</th> <th>N</th> </tr> <tr> <td>理論値 (%)</td> <td>69.83</td> <td>7.50</td> <td>2.26</td> </tr> <tr> <td>実測値 (%)</td> <td>70.00</td> <td>7.51</td> <td>2.28</td> </tr> </table>		C	H	N	理論値 (%)	69.83	7.50	2.26	実測値 (%)	70.00	7.51	2.28
	C	H	N											
理論値 (%)	69.83	7.50	2.26											
実測値 (%)	70.00	7.51	2.28											

表 9 (続き)

実施例	構造式	物理化学恒数 (融点、元素分析値、NMR など)												
228		融点 (°C) : 212~213 元素分析値 ($\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$ として) <table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>理論値 (%)</td><td>67.89</td><td>5.59</td><td>2.08</td></tr><tr><td>実測値 (%)</td><td>68.00</td><td>5.38</td><td>2.16</td></tr></table>		C	H	N	理論値 (%)	67.89	5.59	2.08	実測値 (%)	68.00	5.38	2.16
	C	H	N											
理論値 (%)	67.89	5.59	2.08											
実測値 (%)	68.00	5.38	2.16											
229		融点 (°C) : 229~230 (分解) 元素分析値 ($\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$ として) <table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>理論値 (%)</td><td>69.81</td><td>7.50</td><td>2.26</td></tr><tr><td>実測値 (%)</td><td>69.81</td><td>7.48</td><td>2.22</td></tr></table>		C	H	N	理論値 (%)	69.81	7.50	2.26	実測値 (%)	69.81	7.48	2.22
	C	H	N											
理論値 (%)	69.81	7.50	2.26											
実測値 (%)	69.81	7.48	2.22											
230		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00~2.50 (14H, m), 3.73 (2H, s), 3.88 (3H, s), 4.80 (3H, s), 6.82 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.22~ 7.80 (4H, m) 分子式: $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot \text{HCl}$												
231		融点 (°C) : 210~211 元素分析値 ($\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot \text{HCl}$ として) <table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>理論値 (%)</td><td>67.84</td><td>5.34</td><td>2.53</td></tr><tr><td>実測値 (%)</td><td>67.48</td><td>5.34</td><td>2.55</td></tr></table>		C	H	N	理論値 (%)	67.84	5.34	2.53	実測値 (%)	67.48	5.34	2.55
	C	H	N											
理論値 (%)	67.84	5.34	2.53											
実測値 (%)	67.48	5.34	2.55											
232		融点 (°C) : 234~235 (分解) 元素分析値 ($\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot \text{HCl}$ として) <table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>理論値 (%)</td><td>67.84</td><td>5.34</td><td>2.53</td></tr><tr><td>実測値 (%)</td><td>67.59</td><td>5.35</td><td>2.53</td></tr></table>		C	H	N	理論値 (%)	67.84	5.34	2.53	実測値 (%)	67.59	5.35	2.53
	C	H	N											
理論値 (%)	67.84	5.34	2.53											
実測値 (%)	67.59	5.35	2.53											

表 9 (続 き)

実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
222		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.82 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.85 (1H, s), 7.03 (1H, s) 分子式: $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl}$
224		融点 (°C) : 146~148 元素分析値 ($\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl}$ として) 理論値 (%) C 66.51 H 5.23 N 2.26 実測値 (%) C 66.73 H 5.05 N 2.24
225		融点 (°C) : 103~104 元素分析値 ($\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl}$ として) 理論値 (%) C 67.33 H 5.23 N 2.44 実測値 (%) C 67.43 H 5.22 N 2.43
226		融点 (°C) : 226~228 (分解) 元素分析値 ($\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl}$ として) 理論値 (%) C 67.33 H 5.23 N 2.44 実測値 (%) C 67.21 H 5.23 N 2.44
227		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.73~3.83 (14H, s), 3.85 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.78 (1H, s), 6.80~ 7.42 (3H, m), 7.69 (1H, s) 分子式: $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl}$

表 9 (続 き)

実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
228		融点 (°C) : 224~228 (分解) 元素分析値 ($\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_5 \cdot 2\text{HCl}$ として) 理論値 (%) C 65.93 H 5.67 N 2.40 実測値 (%) C 65.93 H 5.68 N 2.40
229		融点 (°C) : 253~258 (分解) 元素分析値 ($\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl}$ として) 理論値 (%) C 67.33 H 5.23 N 2.44 実測値 (%) C 67.08 H 5.40 N 2.29
240		融点 (°C) : 225~226 (分解) 元素分析値 ($\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl}$ として) 理論値 (%) C 67.33 H 5.23 N 2.44 実測値 (%) C 67.11 H 5.40 N 2.27
241		融点 (°C) : 226~227 (分解) 元素分析値 ($\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl}$ として) 理論値 (%) C 67.33 H 5.23 N 2.44 実測値 (%) C 67.11 H 5.40 N 2.27
242		融点 (°C) : 242~245 (分解) 元素分析値 ($\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl}$ として) 理論値 (%) C 67.33 H 5.23 N 2.44 実測値 (%) C 67.13 H 5.38 N 2.41

表 9 (続 命)

実施例	構造式	物理化学常数 (融点、元素分析値、NMR など)
243		融点(℃): 181~182 元素分析値(C ₂₄ H ₂₈ NO ₆ ・HCl として) 理論値(%) C 55.61 H 5.20 N 3.94 実測値(%) C 55.24 H 5.27 N 3.70
244		融点(℃): 219~221 元素分析値(C ₂₄ H ₂₈ NO ₆ ・HCl として) 理論値(%) C 55.61 H 5.20 N 3.94 実測値(%) C 55.24 H 5.27 N 3.70
245		¹ H-NMR(D ₂ O) δ: 1.10~1.12(4H, s), 1.84(3H, s), 6.70(1H, s), 6.84(1H, s) 分子式: C ₂₄ H ₂₈ NO ₆ ・HCl
246		融点(℃): 182~183 元素分析値(C ₂₄ H ₂₈ NO ₆ ・HCl として) 理論値(%) C 55.61 H 5.20 N 3.94 実測値(%) C 55.24 H 5.27 N 3.70
247		融点(℃): 240~241 (分解) 元素分析値(C ₂₄ H ₂₈ NO ₆ ・HCl として) 理論値(%) C 55.61 H 5.20 N 3.94 実測値(%) C 55.24 H 5.27 N 3.70

表 9 (続 命)

実施例	構造式	物理化学常数 (融点、元素分析値、NMR など)
248		融点(℃): 180~185 (分解) 元素分析値(C ₂₄ H ₂₈ NO ₆ ・2HCl として) 理論値(%) C 50.73 H 5.45 N 4.25 実測値(%) C 50.22 H 5.41 N 4.10
249		融点(℃): 230~232 (分解) 元素分析値(C ₂₄ H ₂₈ NO ₆ ・HCl として) 理論値(%) C 55.61 H 5.20 N 3.94 実測値(%) C 55.24 H 5.27 N 3.70

出願人代理人 古 谷 啓

第1頁の続き

@Int. Cl. *

C 07 D 211/94
295/10
401/08

識別記号

庁内整理番号

2 0 9
2 2 3
2 3 5
2 3 9
2 4 1
2 4 3
2 1 1
2 4 1
2 1 1
2 1 1

6761-4C
A-6742-4C
6761-4C
6761-4C
6761-4C
6761-4C
6761-4C
6761-4C
6761-4C
6761-4C
6761-4C
7375-4C

401/12

405/08

403/12

// A 61 K 31/40
31/445
31/495
31/50
31/505
31/55

A A M

⑬発 明 者 小 倉 博 雄

茨城県土浦市永国1115-6

⑭発 明 者 荒 木 伸

茨城県つくば市竹園2-11-6 柏マンション401号

⑮発 明 者 小 笹 貴 史

茨城県つくば市吾妻4-14-5 ヴィラ・エスポワール
206号

⑯発 明 者 窪 田 篤 彦

茨城県つくば市並木4-15-1 ニューライフ並木406

⑰発 明 者 小 笹 美 智 子

茨城県つくば市吾妻4-14-5 ヴィラ・エスポワール
206号

⑱発 明 者 山 津 清 貴

神奈川県鎌倉市今泉台7-23-7

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成7年(1995)10月17日

【公開番号】特開平1-79151

【公開日】平成1年(1989)5月24日

【年通号数】公開特許公報1-792

【出願番号】特願昭63-153852

【国際特許分類第6版】

C07D	211/32		9155-4C
	207/09		8217-4C
	211/18		9155-4C
	211/34		9155-4C
	295/10	A	8217-4C
	401/06	209	7602-4C
		223	7602-4C
		235	7602-4C
		239	7602-4C
		241	7602-4C
		243	7602-4C
	401/12	211	7602-4C
		241	7602-4C
	405/06	211	7602-4C
	405/12	211	7602-4C
// A61K	31/40		9454-4C
	31/445		
	31/495	AAA	
	31/50		
	31/505		
	31/55		

平成8年11月29日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示

特願第83-153852号

2. 発明の名称

環状アミン誘導体

3. 発明をする者

事件との関係 特許出願人

エーザイ株式会社

4. 代理人

東京都中央区日本橋區新町1丁目8番11号
日本橋区ビル

(8385) 弁護士 古 谷 肇

特 (83)8362-7848 (代)

5. 発明の対象

明細書全文

6. 発明の概要

図表の通り



1-((5,8-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル)メチル
ピペリジン又はその薬理学的に許容できる塩の製造法。

8. 1-ベンジル-4-ピペリジンカルバルデヒドと 5,8-ジメ
トキシ-1-インダノンを含む1-ベンジル-4-((5,8-ジ
メトキシ-1-インダノン)-2-イル)ピペリジンとし、次いで発酵し、必要により後述反応を行うこ
とを特徴とする請求項1記載の1-ベンジル-4-((5,8-ジ
メトキシ-1-インダノン)-2-イル)メチルピペリジン又
はその薬理学的に許容できる塩の製造法。

9. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、医薬として優れた作用を有する新規環状アミン誘導
体に関する。

(発明に關する背景及び従来技術)

老年人口が増加する中で、アルツハイマー型老年痴呆など
の老年痴呆の治療を促進することが求められている。

しかしながら、現在のように、老年痴呆を薬物で治療する試み
は限られているが、これらの治療に効果的に有効とされる薬
物は今のところ存在しない。

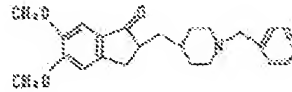
これらの疾患の治療法の開発は種々の方向から研究されている
が、有力な方向としてアルツハイマー型老年痴呆は、脳のコリン
やアセチルコリン受容体低下を伴うことから、アセチルコリン受容体、アセ
チルコリンエステラーゼ阻害剤の方向から開発することが提案さ
れ、発明にも認められている。代表的なものとして、アセチルコリン
エステラーゼ阻害剤として、フィネチジン、ドタジエドロマ

1. 発明の名称

環状アミン誘導体

2. 特許請求の範囲

1. 下記化学式で表される1-ベンジル-4-((5,8-ジメトキシ
1-インダノン)-2-イル)メチルピペリジン又はその
薬理学的に許容できる塩。



2. 請求項1記載の1-ベンジル-4-((5,8-ジメトキシ-1-
インダノン)-2-イル)メチルピペリジン又はその薬理学
的に許容できる塩を有効成分とするアセチルコリンエステラー
ゼ阻害剤。
3. 請求項1記載の1-ベンジル-4-((5,8-ジメトキシ-1-
インダノン)-2-イル)メチルピペリジン又はその薬理学
的に許容できる塩を有効成分とする老年痴呆治療・予
防剤。
4. 老年痴呆治療薬がアルツハイマー型老年痴呆である請求項
3記載の治療・予防剤。
5. 1-ベンジル-4-((5,8-ジメトキシ-1-インダノン)-
2-イル)ピペリジンメチルピペリジンを還元し、必要により後
述反応を行うことを特徴とする請求項1記載の1-ベンジル-

ノアクリジンなどがあるが、これらの薬物は効果が十分でない、
好ましくない副作用があるなどの欠点を有しており、決定的な治
療薬はないのが現状である。

そこで本発明者らは、作用持続時間が長く、安全性が高い薬剤
を開発すべく、長年にわたって種々の化合物について薬理研究を
続けてきた。

その結果、後述する式(1)で表される環状アミン誘導体が、
所望の目的を達することが可能であることを発見した。

具体的には下記の数式(1)で表される本発明化合物は、強
力かつ選択性の高いアセチルコリンエステラーゼ阻害性を有し、
脳内のアセチルコリンを増加すること、記憶障害モデルで有効で
あること、及び従来この分野で採用されているフィネチジン
と比較し、作用持続時間が長く、安全性が高いという大きな特徴
を有しており、本発明の薬物は極めて高い。

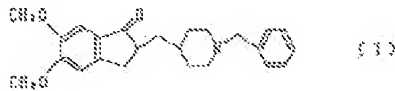
本発明化合物は、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用に關
いて見出されたもので、従ってアセチルコリン受容体、脳内神経伝
達物質としてのアセチルコリンの生体時の欠乏が原因とされる種々
の疾患の治療・予防に有効である。

代表的なものとしては、アルツハイマー型老年痴呆に代表され
る老年痴呆があるが、その他はパーキンソン病、チック病、
発達性運動障害などを挙げることができる。

従って、本発明の目的は、医薬としてとりわけ中枢神経系の疾
患の治療・予防に有効な新規環状アミン誘導体を提供すること、
この新規環状アミン誘導体の製造方法を提供すること、及びそれ
を有効成分とする薬剤を提供することである。

〔発明の構成及び効果〕

本発明の目的化合物は、次の式(1)で表される1-ベンゾル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インドノン)-2-イル]メチルペリリン及びその変換学的に許容できる導体である。



本発明において、変換学的に許容できる態とは、例えば酸塩基、脱水、臭化水素酸、硝酸、硫酸などの酸処理、脱水、脱水、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、過硫酸、ノタンスルホン酸、ペンタンスルホン酸、トルエンスルホン酸などの有機酸を挙げることもできる。

また、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、シラロヘキシルアミン塩、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン塩などの有機アミン塩、アンモニウム塩などを形成する場合もある。

なお、本発明化合物は、不斉体を含む、光学異性体が存在するが、これらは本発明の範囲に属することはいふまでもない。

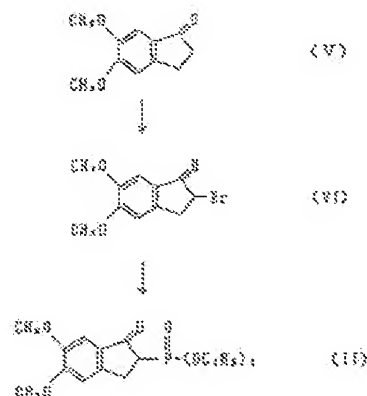
即ち、本発明化合物は幾何異性体、光学異性体、ジアステロマーなどが存在するが、何れも本発明の範囲に含まれる。

本発明化合物の製造方法は種々考えられるが、代位的な方法について述べれば以下の通りである。

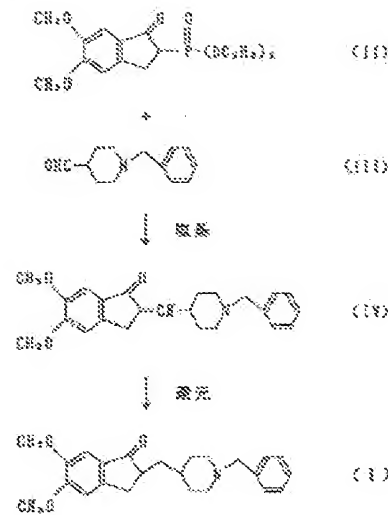
付置反応を行う際の触媒としては、例えばナトリウムメタレート(Na_2O)、ナトリウムエチレート($\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}$)、 t-BuOK 、 NaH などを挙げることもできる。この際触媒としては、例えばテトラヒドロフラン(THF)、ジメチルホルムアミド(DMF)、エーテル、ニトロメタン、ジメチルスルホキシド(DMSO)などを挙げることもできる。また、反応温度は室温から100℃程度が好ましい結果を与える。

付置反応を行う際は、例えばバリウム触媒、ラネニッケル、ロジウム触媒などを触媒として用いることが好ましい結果を与える。

また、出発物質のスキネート(II)は以下の方法により、式(V)で表される5,6-ジメトキシ-1-インドノンから製造することができる。

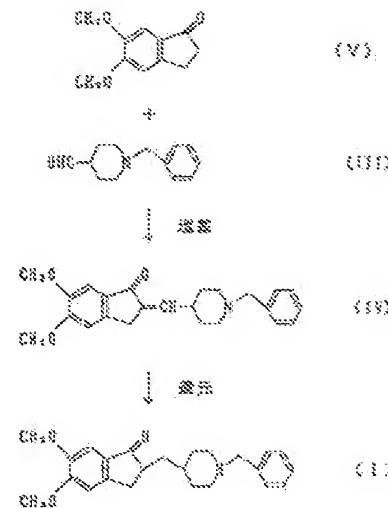


製造方法1



即ち、式(II)で表されるスキネートに式(III)で表される1-ベンゾル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インドノン)-2-イル]メチルペリリンを反応させて、式(IV)で表される1-ベンゾル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インドノン)-2-イル]メチルペリリンを得、次いでこれを付置反応して目的物質の化合物(1)を得ることができる。目的化合物を得る場合は、反応により必要により付置反応を行うことにより、反応に所望の反応学的に許容できる態を得ることができる。

製造方法2



即ち、式(V)で表される5,6-ジメトキシ-1-インドノンと式(III)で表される1-ベンゾル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インドノン)-2-イル]メチルペリリンとを、反応により付置反応を行い、式(IV)で表される1-ベンゾル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インドノン)-2-イル]メチルペリリンを得る。

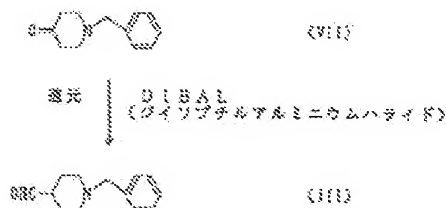
本反応は、例えばテトラヒドロフランなどの溶媒中でライプゾルアミンとN,N'-ジベンジルエチレンジアミンによりリチウムライプゾ

ロドルアミドを生成させ、好ましくは約-80℃の温度でこれに上記の式(V)で表される5-ノトロキニンタリオンを加える。次いで式(II)で表されるアルザリド体を加えて溶液により反応せしめ、室温まで昇温させることによって脱水させ、エノン体である式(IV)で表される化合物を得る。

本反応の操作方法として、両者(V)と(II)をテトラヒドロフランなどの溶媒に溶解し、好ましくは、例えばナトリウムメタレートなどの塩基を加えて、溶液にて反応させることによる方法によっても製造することができる。

上記の製造方法によって得られたエノン体(IV)を前記に示したと同様の方法により還元することにより、式(I)で表される本発明の目的化合物を得ることができる。

また、式(II)で表される1-ベンジル-4-ヒペリジンカルバザリドは例えば以下の方法により製造することができる。



即ち上記の如く、式(VII)で表される化合物を出発物質とし、これをジイソブチルアルミニウムハイドを用いて還元することにより、アルザリド体(II)を得ることができる。

表 1

	ALDR阻害活性 (IC ₅₀ : μM)
実施例1の化合物	8.0853

実施例2

α,β-アセチルコリンエステラーゼ阻害作用

ラットに腹腔注射を繰り返し、その1時間後に大脳脊髄液を採取し、ホスファタゼ、アセチルコリンエステラーゼ活性を測定した。なお、生食投与法と併用を試みた。

結果を表2に示す。

表 2

	用量 (mg/kg)	ALDR阻害作用 (%)
Saline		0
実施例1 の化合物	1	9 *
	3	17 **
	10	36 **
	30	47 **

実施例3

ニコチン受容体阻害作用に対する作用¹⁾

Wistar系雄ラットを用い、薬液としてはster through型の明動機を使用した。試行の1時間前に試体を腹腔注射し、30分後にニコチン0.3mg/kg(ip)を投与した。試験試行では実験に動物

以上のようにして得られる式(I)の化合物及びその誘導体は各種哺乳動物試験、特にアルツハイマー型老年痴呆の治療に有用である。

式(I)で表される化合物及びその誘導体の有用性を示すために、阻害試験結果を以下に説明する。

実施例1

α,β-アセチルコリンエステラーゼ阻害作用

アセチルコリンエステラーゼ阻害として、マウス脳ホモジネートを用いて、Ellmanらの方法²⁾に準拠してエステラーゼ活性を測定した。マウス脳ホモジネートに、底質としてアセチルチオコリン、検体及びpH7.0を添加し、インキュベーション後、生成したチオコリンがpH7.0と反応し、赤い有色生成物を生成し、その吸光度変化として測定し、アセチルコリンエステラーゼ活性を求めた。

検体のアセチルコリンエステラーゼ阻害活性は50%阻害濃度(IC₅₀)で表した。

結果を表3に示す。

- 1) Ellman, G.L., Courtney, K.D., Andres, V. and Featherstone, R.M. (1961) Biochem. Pharmacol., 7, 88-95

を入れ、暗室に入れた後、ピロチン酸を添加し、ショックを與のグリットから与えた。3時間後に試験管として再び動物を暗室に入れ、暗室に入るまでの時間を測定し評価した。

結果は生食投与等とニコチン受容体の反応時間の差を10%とし検体により割合を算出した(Reversal)で表した。

- 2) Z. Boklanecky & Jarvik: Int. J. Neuropharmacol. 8, 217-223 (1967)

結果を表3に示す。

表 3

	用量 (mg/kg)	Reversal
実施例1 の化合物	0.125	55
	0.25	58

上記の実験結果から、本発明の化合物は強力なアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有していることが明らかとなった。

本発明の化合物は、従来のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤とは構造を著しく異にすること、強力なアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有することのほか、副作用・副作用が大きいこと、作用持続性が高いこと、水溶性が高く、且つ極めて安定な化合物であり、製剤化が容易であること、及び生体内利用率が概ね100%に近いこと、及びその化合物の製造方法、及びその化合物

従って、本発明の目的は、種々の神経症、痴呆等治療に有効な新規な化合物、及びその化合物の製造方法、及びその化合物

を有効成分とする新薬の開発を提案するにある。

なお、本発明化合物について、ラットに於ける急性試験を行ったところ、いずれも毎100mg/kg以上で重篤な毒性を示さなかった。

本発明化合物は、各種老人性痴呆症、特にアルツハイマー型老年痴呆、脳卒中（脳出血、脳梗塞）、脳動脈硬化症、脳血管などに伴う脳血管障害、脳炎、脳腫瘍、脳神経症などに伴う記憶力低下、意識障害、痙攣、失神、けいこ等、痴呆症等、痴呆一過性状態、行動異常などの治療、予防、診断、改善などに有効である。

特に、本発明化合物は強力かつ選択性の高い抗コリンエステラーゼ作用を示すので、これらの作用に基づく医薬としても有用である。

即ち、アルツハイマー型老年痴呆のほか、例えばハンチントン病、アルツハイマー病、痴呆性失音症などにも有用である。

本発明化合物をこれらの医薬として使用する場合は、強は強弱若しくは経路口投与により異なるが、通常は経口内、皮下、筋肉内など注射剤、坐剤若しくは皮下線など経路口投与により投与される。投与量は、病状の重症、患者の年齢、性別、体重、感受性、投与方法、投与の回数、期間、医薬剤の性状、調剤、製剤、有効成分の濃度などによって異なり、特に限定されないが、通常成人1日あたり約0.1〜300mg、好ましくは約1〜100mgであり、これを通常1日1〜4回にわけて投与する。

本発明化合物を製剤化するためには、製剤の投与分野における通常の手段で注射剤、坐剤、皮下錠、錠剤、カプセル剤などの剤型とする。

錠剤を製剤する場合には、通常必要により崩壊剤、緩衝

剤、潤滑剤、崩壊剤、安定剤、香味剤、保存剤などを添加し、通常により錠剤、皮下、筋肉内注射剤とする。その製剤により通常により経路口投与することも可能である。

緩衝剤としての例を挙げれば、例えばメチルセルロース、ポリソルベート80、ヒドロキシメチルセルロース、アラビガム、トリアントネ、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンポリビタモンモノラウレートなどを挙げることができる。

崩壊剤緩衝剤としては、例えばポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、ニコチン酸ミド、ポリオキシエチレンポリビタモンモノラウレート、マクロゴール、ヒマン脂肪酸エステルエステルなどを挙げる事ができる。

また安定剤としては、例えば亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、エーテル等が、保存剤としては、例えばパラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾールなどを挙げる事ができる。

【製 剤】

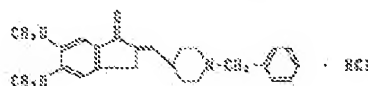
以下に実施例に於て本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の技術的範囲がこれらの実施例の範囲に限定されるものではないことはいうまでもない。

なお、下記の実施例において、括弧の数はすべてフリー体での測定値を示す。

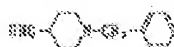
【実施例 1】

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-

2-ニイリダニル]メチルピペリジン・塩酸塩



(a) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシカルバムドヒド)の合成



ノキシンメチレントリフェニルホルムスホニウムクロライド29.8gを無水エーテル200mlに溶解させ、1.8M n-ブチルリチウムヘキサン溶液を室温にて滴下した。室温にて30分攪拌した後、0℃に冷却し、1-ベンジル-4-ロベリジン14.85gの無水エーテル90ml溶液を加えた。室温にて5時間攪拌した後不攪拌を再開し、溶液を減圧濃縮した。これをエーテルに溶解し、10%炭酸水に抽出した。さらに水酸化ナトリウム水溶液にてpH12とした後、塩化メチレンにて抽出した。乾燥マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残液をシリカゲルカラムにて精製し、抽出物量5.50g（収率52%）を得た。

これをメタノール40mlに溶解し、10%炭酸水を加えた。2時間加熱攪拌した後、減圧濃縮し、残液を水に溶解後水酸化ナトリウム水溶液にてpH12とし、塩化メチレンにて抽出した。抽出液を水にて洗浄後、乾燥マグネシウムにて乾燥し、減圧濃縮して得られた残液をシリカゲルカラムにて精製し、精製化合物2.77g（収率54%）を抽出物量として得た。

・分子式： $C_{21}H_{24}NO$

・IR: $\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ:

1.40〜2.40(7H, s), 2.78(2H, d), 3.45(3H, s),

7.20(5H, s), 8.51(1H, d)

(b) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-

ニイリダニル]メチルピペリジン・塩酸塩の合成

この反応はアルゴン雰囲気で行った。

無水THF 10ml中にジイソプロピルアミン2.95mlを加え、さらに0℃にて1.5M n-ブチルリチウムヘキサン溶液9.13mlを加えた。0℃にて10分攪拌した後、-78℃まで冷却し、5,6-ジメトキシ-1-インダノン2.55gの無水THF 30ml溶液とヘキサメチルホルムアミド2.91mlを加えた。-78℃にて15分攪拌した後、(a)で得た1-ベンジル-4-ロベリジンカルバムドヒド2.76gの無水THF 20ml溶液を加えた。室温まで徐々に昇温し、さらに室温にて2時間攪拌した後、1M炭酸アンモニウム水溶液を加え、有機層を分離した。水層を酢酸エチルにて抽出し、さらに合わせた有機層を飽和食塩水にて洗浄した。乾燥マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残液をシリカゲルカラム（塩化メチレン/メタノール=500:1〜100:1）にて精製した。精製後を減圧濃縮した後、残液を塩化メチレンに溶解し、10%炭酸水で洗浄後、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、抽出物を得た。これを塩化メチレン/THFから再結晶化し、次の性質を示す精製化合物3.46g（収率52%）を得た。

・融点(℃): 237〜238（分解）

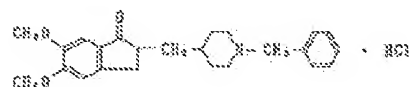
・元素分析値：C, H, N, Clとして

	C	H	N
理論値 (%)	68.88	5.82	3.38
実験値 (%)	68.81	5.78	3.30

実施例1

1-ベンゾル-4-イル-2-[(2,6-ジメトキシ-1-インドノル)-

2-イル]ノチルデベリジン・塩酸塩



1-ベンゾル-4-イル-2-[(2,6-ジメトキシ-1-インドノル)-
2-イル]ノチルデベリジン0.49gをTHF (2ml)に溶解し、
10%パラジウム-炭素0.04gを加えた。窒素気流にて8時間水素
添加した後、溶液を濃縮し、残渣を減圧蒸留した。この残渣をジ
リセムカラム（溶化メチレン：メタノール=50：1）にて精製
し、蒸出液を減圧蒸留した後、残渣を溶化メチレンに溶解し、10
%塩酸-酢酸エチル溶液を加え、さらに減圧蒸留して残渣を得た。
これをエタノール-1Prから再結晶化し、次の分析を有する結晶
化合物0.86g（収率85%）を得た。

・融点（℃）：211～212（分解）

・元素分析値：C, H, N, Clとして

	C	H	N
理論値 (%)	68.89	5.87	3.87
実験値 (%)	68.83	5.79	3.82

出 発 人 氏 名 氏 名 姓 名